



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année: 2015

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Analyse de la reproductibilité et de la performance du scoring de l'IRM
multiparamétrique pour la détection du cancer de la prostate.**

Présentée et soutenue publiquement le 26 Mars 2015 à 14h00
au Pôle Recherche
Par Simon HENRY

JURY

Président:

Monsieur le Professeur Laurent LEMAITRE

Assesseurs:

Monsieur le Professeur Arnaud VILLERS

Monsieur le Professeur Xavier LEROY

Directeur de Thèse:

Monsieur le Docteur Philippe PUECH

**Travail réalisé dans le service
d'imagerie génito-urinaire de l'hôpital Claude Huriez.**

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses: celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

IRM	Imagerie par résonance magnétique
CaP	Cancer de la prostate
CsCaP	Cancer de la prostate cliniquement significatif
PSA	Prostate-Specific-Antigen
PI-RADS	Prostate Imaging Reporting And Data System
MLS	Morphologie-Localisation-Signal
HIFU	Ultrasons focalisés à haute énergie
IRM-mp	IRM multiparamétrique
ESUR	Société Européenne d'uro-radiologie
INCA	Institut national du cancer
ZP	Zone périphérique
ZT	Zone de transition
SFMA	Stroma fibro-musculaire antérieur
TRUS	Echographie par voie trans-rectale
HBP	Hypertrophie adénomateuse de prostate
HAS	Haute autorité de santé
AFU	Association française d'urologie
ERSPC	European randomised study of screening for prostate cancer
PLCO	Prostate, Lung, colo-rectal and Ovarian
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force Recommendation
Statement	
ASC	Aire sous la courbe ROC

Table des matières

Résumé	1
Introduction	3
Cancer de la prostate et IRM multiparamétrique	5
I. Evolution récente du cancer de la prostate.....	5
A. Epidémiologie.....	5
1. Les données du cancer	5
2. Evolution épidémiologique	5
B. Histoire naturelle	7
1. Localisation anatomique.....	7
2. Croissance, extension et multi-focalisation.	8
3. Facteurs de risque.....	9
C. Diagnostic	10
1. Méthode de dépistage.....	10
a) <i>Le toucher rectal</i>	10
b) <i>Le dosage sérique du PSA</i>	10
2. Méthode diagnostique	12
D. Stratification du risque du cancer	14
1. Score TNM	15
2. Score de Gleason.....	15
3. Taux sérique de PSA.....	16
4. Classification de d'Amico	17
5. Significativité des résultats	17
E. Le dépistage du cancer de la prostate	18
1. Recommandations en France	18
2. Recommandations de la littérature.....	19
II. IRM multiparamétrique de la prostate.....	21
A. Introduction	21
B. Protocole.....	21
3. Préparation du patient	21
4. Antennes IRM	22
5. Séquences IRM.....	23
a) <i>Séquence pondérée T2</i>	24
b) <i>Séquence de diffusion et cartographie ADC</i>	24
a) Séquence de perfusion.....	25
b) Séquence de spectroscopie	26
C. Indication de l'IRM prostatique	27
1. Détection tumorale après une première série de biopsies négatives ...	28
2. Bilan d'extension locale.....	28
3. Détection tumorale avant une première série de biopsies et planification thérapeutique.....	29
4. Détection des récurrences après traitement d'un cancer de la prostate ...	29
5. Suivi au cours de la surveillance active.....	29
D. Scores de lecture	30
1. Score PI-RADS	30

i. Score PI-RADS version 1.....	30
ii. Score PI-RADS version 2.....	31
2. Score Likert.....	32
3. Score Morphologie-localisation-signal (MLS).....	32
Matériels et méthodes.....	34
I. Patients.....	34
II. Technique IRM.....	35
III. Critères de lecture des examens.....	36
IV. Analyse des résultats.....	39
V. Analyse statistique.....	40
Résultats.....	41
I. Population.....	41
II. Caractéristiques des lésions.....	42
III. Reproductibilité inter-observateur.....	43
IV. Performance des scores IRM.....	49
Discussion.....	51
Conclusion.....	57
Références bibliographiques.....	58
Annexes.....	66
Annexe 1: Classification TNM pour le cancer de la prostate.....	66
Annexe 2: Score PI-RADS.....	67
Annexe 3: Score PI-RADS 2.0.....	69
Annexe 4: Score MLS.....	70

RESUME

Contexte: L'IRM de la prostate est un examen en perpétuelle évolution qui tend à être proposé pour améliorer le rendement d'une des biopsies ou la planification thérapeutique, car il permet de localiser le cancer avec précision. Ses performances sont le plus souvent testées en prenant pour référence des patients connus pour présenter un cancer de la prostate, mais rarement chez des hommes ne présentant qu'une simple suspicion clinico-biologique de cancer (toucher rectal ou PSA anormaux), plus représentative de la réalité quotidienne. Nous avons donc testé la performance et la reproductibilité de plusieurs scores de suspicion de cancer pour identifier les patients malades dans une telle population.

Méthode: Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 101 patients randomisés dans une population de 313 patients consécutifs ayant bénéficié d'une IRM prostatique suivie de biopsies de janvier à décembre 2008. 101 IRMs ont été relues en aveugle par 5 radiologues en déterminant pour chaque lésion significative des critères sémiologiques (taille de l'image, morphologie, signal T2, diffusion et perfusion), et un score de suspicion de type « Likert ». Deux autres scores ont été calculés à partir des critères sémiologiques: score « morphologie-localisation-signal » (MLS), et score PI-RADS 2.0. La reproductibilité inter-observateur a été évaluée. Les résultats de chaque score étaient comparés à ceux des biopsies ou ceux des pièces de prostatectomies quand ils étaient disponibles.

Résultats: Les coefficients kappa de reproductibilité inter-observateur pour la détection des lésions significatives variaient de 0,245 à 0,627 ; 0,490 à 0,649 et 0,174 à 0,548 pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0, respectivement, avec des coefficients toujours >0,4 pour les lecteurs expérimentés et pour le score MLS. Les aires sous la courbe ROC (ASC) de chaque score pour la détection du cancer variaient respectivement de 0,63 à 0,79 ; 0,60 à 0,78 et 0,49 à 0,79 pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0. Les ASC pour la détection des cancers significatifs variaient respectivement de 0,66 à 0,80 ; 0,65 à 0,83 et 52 à 0,78 pour les scores Likert, MLS et PIRADS 2.0.

Conclusion: Les scores de suspicion de cancer en IRM multiparamétrique sont plus reproductibles entre lecteurs expérimentés. Le score MLS, calculé à partir d'une somme de critères sémiologiques obtenait une meilleure reproductibilité inter-observateur qu'un score subjectif de type « Likert » et que le score Pi-RADS 2.0.

INTRODUCTION

L'adénocarcinome de prostate est le cancer masculin le plus fréquent avec plus de 50 000 nouveaux cas par an en France (1), et représente la troisième cause masculine de décès par cancer. Au cours des 20 dernières années, la proportion de cancer cliniquement palpable a chuté de 91% à 17% grâce au dépistage par le dosage du Prostate-Specific-Antigen (PSA), ce qui a dans le même temps permis de réduire l'état d'avancement des cancers au diagnostic (2). Parallèlement, de nouvelles techniques de traitements sont apparues telles que la prostatectomie robot-assistée, les ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU) et la cryothérapie, permettant de proposer des thérapeutiques plus ciblées avec une morbidité moindre, mais nécessitant en contrepartie une planification thérapeutique guidée par l'imagerie.

L'IRM prostatique n'était initialement réservée qu'à l'évaluation de l'extension extra-prostatique des néoplasies localisées et à la détection de lésions après une première série de biopsie négative dans les fortes suspicions de cancer de la prostate (CaP). Ses performances actuelles en détection avant les biopsies prostatiques ont nettement progressé grâce à l'utilisation de séquences fonctionnelles (diffusion, perfusion) en complément des séquences morphologiques classiques, permettant une localisation et une caractérisation précise des lésions. Cependant, l'utilisation de l'imagerie IRM dite « multiparamétrique » dans cette indication n'est pas encore consensuelle et plusieurs méthodes d'analyse sont possibles (3). En 2012 sont parues des recommandations de la société européenne d'urologie (ESUR) (4) intéressant le protocole de réalisation de l'examen, et proposant un score (nommé « Pi-RADS ») pour standardiser la lecture et la transmission d'information aux cliniciens. Ce score a été validé par plusieurs travaux (5-13), mais reste discuté en raison de la persistance de critères subjectif, de l'importance variable de chaque séquence, et d'une description imprécise de sa méthode de calcul. Dans une publication récente (14), une équipe a démontré la supériorité d'un score subjectif de type « Likert », par rapport au score PiRADS v1.0. Cette étude ne permettait pas de préciser si cette différence était liée à leur population (patients prostatectomisés), au protocole de relecture (deux lecteurs expérimentés), ou aux caractéristiques intrinsèques du score PiRADS 1.0.

L'objectif de notre étude était de préciser ces données sur une population randomisée représentative de la pratique clinique, incluant des patients sains, et de comparer reproductibilité et performance de la méthode de scoring « subjective » utilisée en routine clinique (de type « Likert »), avec celles de deux méthodes de scoring « objectives », calculées à partir de critères sémiologiques prédéfinis.

CANCER DE LA PROSTATE ET IRM MULTIPARAMETRIQUE

I. Evolution récente du cancer de la prostate

A. Epidémiologie

1. Les données du cancer

Le cancer de la prostate est en France le plus fréquent des cancers chez l'homme avec 53 465 nouveaux cas recensés en 2012 soit 26,7% de l'ensemble des nouveaux cas de cancer chez l'homme. A travers le monde, il représente 903 500 nouveaux cas de cancer diagnostiqué au cours de l'année 2011 et responsable de 258 400 décès (1). Cette forte incidence lui confère également une forte prévalence, mesurée en prévalence partielle à 5 ans à 265 359 hommes en 2008. Bien qu'il soit souvent considéré comme un cancer peu agressif, à lente progression, en raison de sa mortalité spécifique qui ne représente que 10,4% de l'ensemble des décès par cancer chez l'homme (3^{ème} rang derrière le cancer broncho-pulmonaire et le cancer du colon), son taux de mortalité a concerné 8 876 hommes en 2012 soit un taux standardisé 10,2/100 000 personnes en France. La **figure 1** montre la répartition de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate au cours de l'année 2005.

2. Evolution épidémiologique

Bien que le risque de diagnostic d'un cancer de la prostate pour un homme au cours de sa vie soit en augmentation (**figure 2**), le risque de décéder d'un cancer de la prostate est en baisse avec une mortalité reculant de 1.5% entre 1980 et 2009 et de 3.7% entre 2005 et 2009 (15).

Le cancer de la prostate présente une très forte variation de son taux d'incidence au cours du temps: observé à 24.8/100 000 personnes en 1980, il atteint son maximum en 2005 avec 127.1/100 000 personnes et a diminué dernièrement avec 99.4 /100 000 en 2009 (16). On peut émettre l'hypothèse que la forte augmentation initiale du taux d'incidence est en rapport avec l'apparition du dosage de PSA dans le dépistage du cancer. L'hypothèse pour le recul récent du taux d'incidence serait qu'une partie des cancers dépistés sont prévalents et d'autre part, qu'il existe une prise de conscience de la population médicale et non médicale sur le risque de "sur-diagnostic".

Le recul de la mortalité comparativement à l'incidence est plus important: -4% par an de 2005 à 2009. Cette tendance est probablement liée à l'amélioration des traitements comme l'hormonothérapie dans les stades palliatifs et à l'augmentation du nombre de stade précoce diagnostiqué pouvant bénéficier d'un traitement curatif.

Tableau 2. Incidence et mortalité du cancer de la prostate en France en 2005 selon l'âge

Age en classe	Nombre de cas incidents	Nombre de décès	Taux d'incidence	Taux de mortalité
[0;14]	3	0	0,1	0,00
[15;19]	1	0	0,05	0,00
[20;24]	1	0	0,05	0,00
[25;29]	1	0	0,05	0,00
[30;34]	2	0	0,10	0,00
[35;39]	8	1	0,37	0,05
[40;44]	40	3	1,85	0,14
[45;49]	234	12	11,25	0,58
[50;54]	1 374	51	67,69	2,51
[55;59]	5 472	177	268,49	8,68
[60;64]	8 601	304	638,13	22,55
[65;69]	12 052	613	999,81	50,85
[70;74]	13 327	1 174	1198,00	105,53
[75;79]	10 959	1 850	1211,78	204,56
[80;84]	6 866	2 337	1084,64	369,18
[85;++]	3 304	2 680	892,50	723,94

Taux pour 100 000 personnes-années par tranche d'âge
Sources : InVS, Francim, HCL, CépiDC

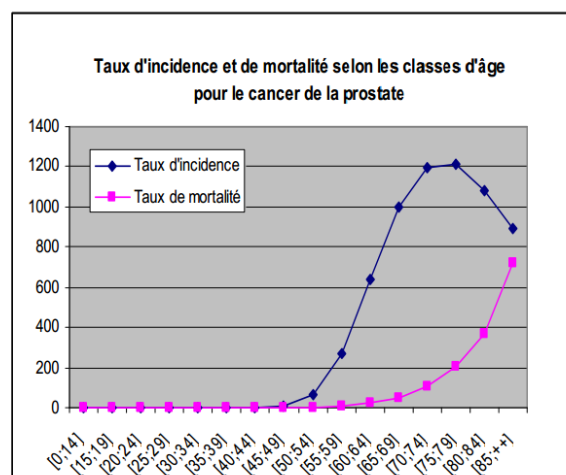


Figure 1: Incidence et mortalité du cancer de la prostate en fonction de l'âge en France au cours de l'année 2005. (15)

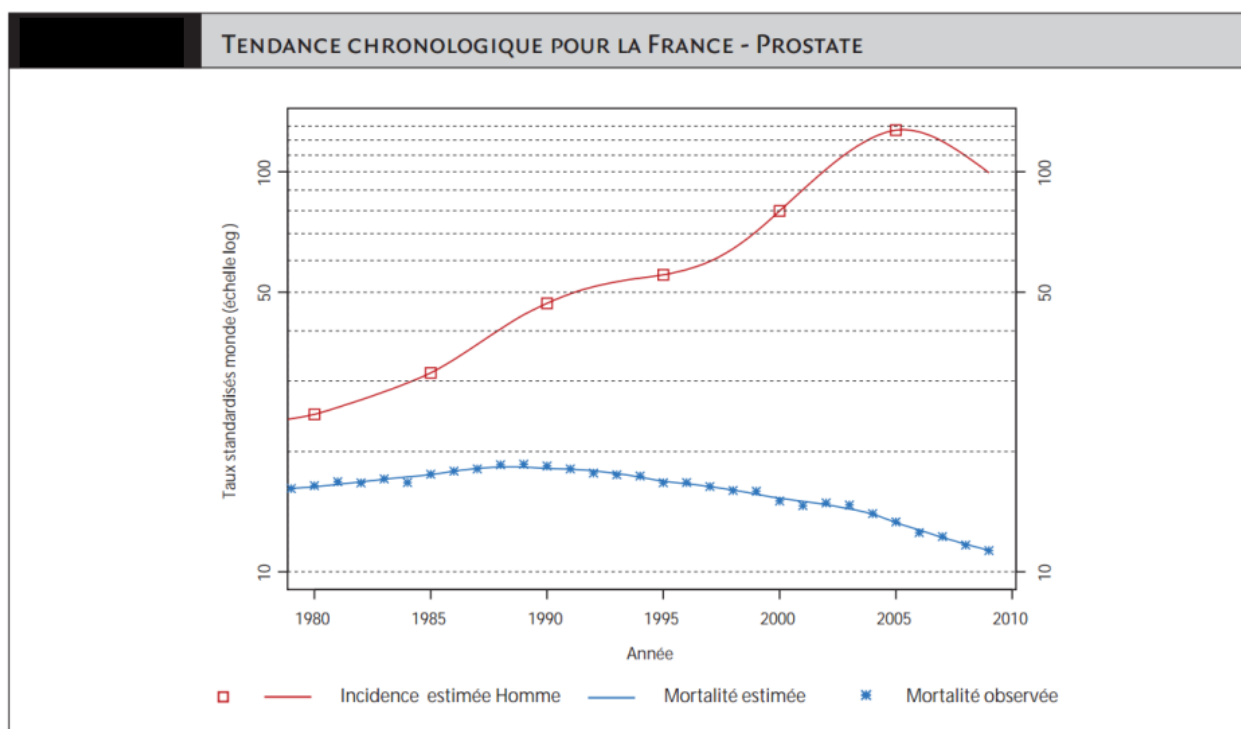


Figure 2: Tendence chronologique de l'incidence du cancer de la prostate et de sa mortalité en France de 1980 à 2009 selon l'institut national du cancer (INCA) (16)

B. Histoire naturelle

1. Localisation anatomique

Le cancer de la prostate résulte d'une transformation maligne des cellules épithéliales prostatiques qui se multiplient de façon non contrôlée. Cette transformation naît aux extrémités des canaux glandulaires des zones glandulaires de la prostate. Elle a lieu dans deux tiers des cas dans les régions postérieures de la prostate et dans un tiers des cas dans les régions antérieures. Elle touche la zone de transition ou le stroma fibro-musculaire dans seulement 25% des cas et se développe principalement dans la zone périphérique et la zone centrale (75% des cas) (17, 18). Les **figures 3 et 4** représentent la topographie des tumeurs prostatiques, développées respectivement dans la zone périphérique, dans la zone de transition et le stroma fibro-musculaire antérieur (19, 20). On note que les

tumeurs de la zone périphérique (75%) prédominent nettement dans les régions postérieures et que les tumeurs de la zone de transition prédominent nettement dans les régions antéro-apicales. Le développement des tumeurs prostatiques se réalise de façon verticale le long de la capsule prostatique pour les tumeurs de la zone périphérique.

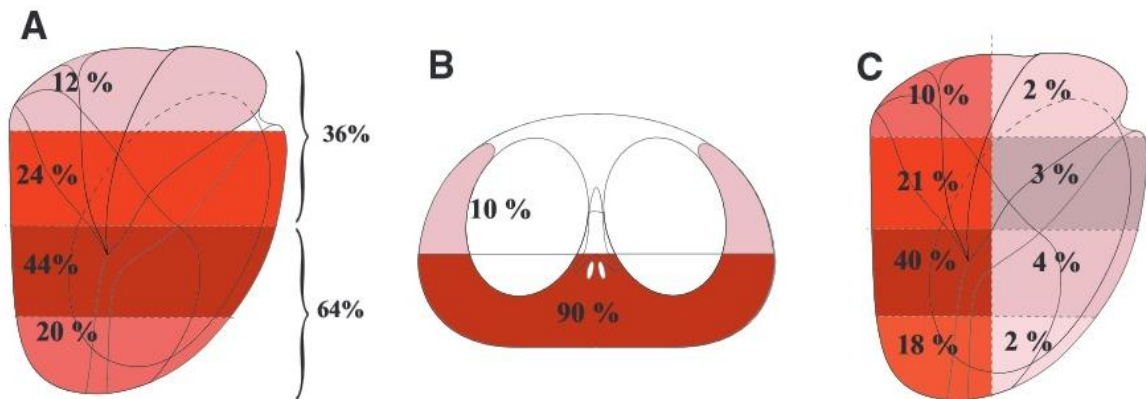


Figure 3: Localisation des cancers de la zone périphérique (ZP) (19)

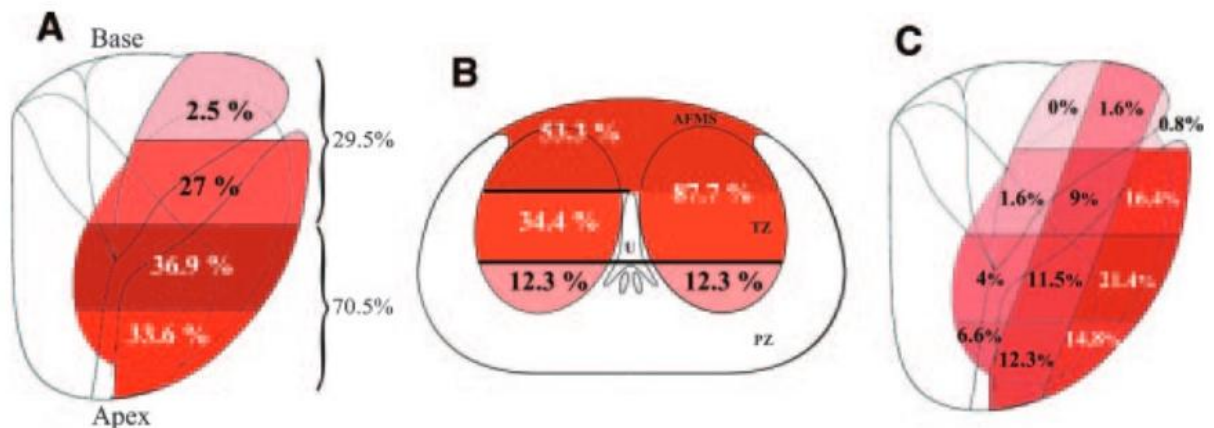


Figure 4: Localisation des cancers de la zone de transition (ZT) et du stroma fibro-musculaire antérieur (SFMA). (20)

2. Croissance, extension et multi-focalisation.

L'extension extra-prostatique est plus fréquente pour les tumeurs de la base que pour les tumeurs de l'apex en raison de la présence d'espaces péri-nerveux servant de porte de sortie au cancer à travers la capsule prostatique. En effet 90%

des tumeurs de la base avec un volume ≥ 4 cc ont une extension extra-prostatique contre 20% des tumeurs de même volume de la base prostatique (21).

L'origine de la transformation maligne des cellules prostatiques n'est pas entièrement précisée, cependant celle-ci se produit fréquemment de façon multifocale au sein de la prostate et au moins deux foyers de cancer sont retrouvés chez 76% des patients (22).

La majorité des cancers de la prostate sont de bas grade et présentent, à un stade localisé, un temps de doublement de la tumeur parfois supérieur à 4 ans. Le risque de décès par cancer de la prostate est faible chez les patients atteints. Les formes de haut grade (4 ou 5 au sein du score de Gleason) sont des cancers agressifs avec un potentiel évolutif élevé à type d'extension extra-prostatique et de métastases à distance. Ces formes sont pour la plupart responsables de la mortalité spécifique du cancer de la prostate. D'ailleurs, seul le pourcentage de grade 4/5 du foyer principal est associé au pronostic des patients (22). Les deuxièmes cancers en cas de multifocalité n'influencent pas le pronostic des patients.

Les autres formes de cancer de la prostate sont rares comme les carcinomes neuro-endocrines, les sarcomes et les métastases.

3. Facteurs de risque.

L'apparition de cancer de la prostate (CaP) chez les patients n'est pas en rapport avec des facteurs de risques environnementaux connus, cependant, il existe des prédispositions connues au CaP (23):

- (a) les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez au moins 2 parents collatéraux,
- (b) un antécédent familial de cancer de la prostate chez un parent survenu avant l'âge de 55 ans,
- (c) l'origine ethnique Afro-Antillaise.

C. Diagnostic

1. Méthode de dépistage.

Le cancer de la prostate se développe lentement et est asymptomatique dans la quasi-totalité des formes localisées. Afin de pouvoir prendre en charge précocement ces patients asymptomatiques, le corps médical a mis en place des méthodes de dépistage du cancer avant qu'ils ne soit localement avancé ou avec une extension à distance. Ce dépistage repose essentiellement sur deux paramètres: le toucher rectal et le dosage sérique du PSA (prostate Specific Antigen).

Lorsque des points d'appel cliniques apparaissent, qu'ils soient urinaires ou généraux et attribuable à un CaP, le diagnostic ne se réalise plus dans le cadre d'un dépistage mais dans une prise en charge diagnostique. Le couple TR/dosage sérique du PSA reste toutefois indispensable.

a) Le toucher rectal

L'examen clinique de la prostate par toucher rectal (TR) est essentiel dans la prise en charge des patients car un TR suspect (induration) est une indication de biopsies prostatiques quel que soit le taux de PSA, sauf en cas d'espérance de vie limitée. Cet examen reste toutefois dépendant de l'expérience du clinicien. Sa rentabilité diagnostique est peu sensible (33 à 58%) mais très spécifique (96 à 99%) (24).

b) Le dosage sérique du PSA

Le PSA est une glycoprotéine sécrétée par les cellules prostatiques, rentrant dans la constitution du liquide séminal. Le passage sérique de cette glycoprotéine est directement dépendant du volume de la prostate et de son activité. Ce taux n'est pas spécifique du cancer de la prostate et est augmenté en cas d'hypertrophie adénomateuse de prostate, de prostatite aiguë ou chronique et de cancer de la prostate. Ce dosage permet de dépister précocement les patients atteints de cancer

de la prostate. Son taux est habituellement considéré normal entre 0 et 4 ng/mL, mais peut dépendre des techniques de dosage par le laboratoire. Une élévation du taux de PSA est une indication de biopsies prostatiques quel que soit le résultat du TR. Sa sensibilité est d'environ 70% et sa spécificité de 90% (25). Ce taux peut également être prédictif du risque de cancer (**tableau 1**)

Tableau 1: Valeur du PSA et risque de survenue du cancer de la prostate (23)

Age	Valeur du PSA (ng/mL)	Risque de survenue du CaP
< 50 ans	PSA ≤ 0,5	<7,5 %
	0,5 < PSA < 1	x 2,5
	2 < PSA < 3	x 19
50 à 60 ans	PSA < 1,5	Pas d'augmentation
	PSA > 1,5	x 5
> 60 ans	PSA < 1	< 2% (et diminution du risque de décès par CaP)

D'autres formes de PSA peuvent également être dosées pour affiner la suspicion diagnostique lorsque le dosage a pour but de dépistage:

- **Le rapport PSA libre / PSA total:** le dosage de la forme libre tend à augmenter dans l'hypertrophie adénomateuse de prostate alors que c'est la forme "liée" ou complexée qui tend à augmenter en cas de tumeur prostatique. Ce rapport a donc tendance à diminuer en cas de suspicion de cancer de la prostate, mais n'est valide que si le PSA total est compris entre 2 et 10 ng/mL (26).

- **PSA et index PHI:** des iso-formes du PSA ont été identifiés comme le pro-PSA, la kallistéine humaine de type 2 et le BPSA. Ces différents dosages permettraient d'être plus discriminant dans le cancer de la prostate en association au dosage des PSA totaux et libre et permettent de calculer l'index PHI qui est directement corrélé au risque de cancer de la prostate et à l'agressivité tumorale (27-29). Ces dosages restent cependant onéreux et ne sont disponibles que dans des structures spécialisées.

- **score PCA3**: Il s'agit d'un gène non codant exprimé exclusivement par les cellules du cancer de la prostate. L'ARNm de ce gène est dosé dans les urines après massage prostatique et un score est établi entre ce dosage et celui du PSA urinaire. Ce dosage serait particulièrement intéressant pour déterminer l'intérêt d'une seconde série de biopsie lorsque la première était négative (30). Ce dosage n'est cependant pas recommandé en pratique courante et reste peu diffusé.

2. Méthode diagnostique

Le diagnostic de cancer de la prostate est anatomo-pathologique. Chez les patients suspects de cancer de la prostate, il est donc nécessaire de réaliser des prélèvements à but histologique pour poser le diagnostic. Le prélèvement de tissu prostatique est invasif et se réalise typiquement par biopsie transrectale écho-guidée (TRUS). Ces biopsies sont réalisées de façon systématique selon un schéma séparant la prostate en 12 zones permettant une localisation précise des lésions de la prostate périphérique (**figure 5**). Les biopsies sont réalisées de façon systématique sur 12 zones postérieures de la prostate. Ces biopsies permettent d'échantillonner la prostate et de détecter la plupart des cancers de la prostate qui se développe majoritairement dans les zones postérieures. Cependant, certains cancers se développant dans la zone de transition antérieure et au sein du stroma fibro-musculaire antérieur ne seront pas diagnostiqués par les biopsies systématiques et nécessiteront des biopsies dirigées pour les dépister.

En raison de l'échantillonnage des séries biopsiques, ces prélèvements n'ont pas une sensibilité de 100% et peuvent passer à côté d'une tumeur, surtout si celle-ci est antérieure ou de petite taille. Il est parfois alors nécessaire de réaliser une seconde série de biopsie pour permettre de faire le diagnostic. L'utilisation de l'IRM prostatique en amont des biopsies prostatiques permet la réalisation de biopsies ciblées qui détectent 10% de cancer supplémentaires (31). (**figure 6**)

Le cancer de la prostate peut parfois être diagnostiqué de façon fortuite sur des prélèvements anatomo-pathologiques réalisés pour une autre raison: copeaux de résection trans-urétérale de prostate pour hypertrophie adénomateuse de prostate (HBP) ou pièce de cysto-prostatectomie réalisée en raison d'une néoplasie vésicale.

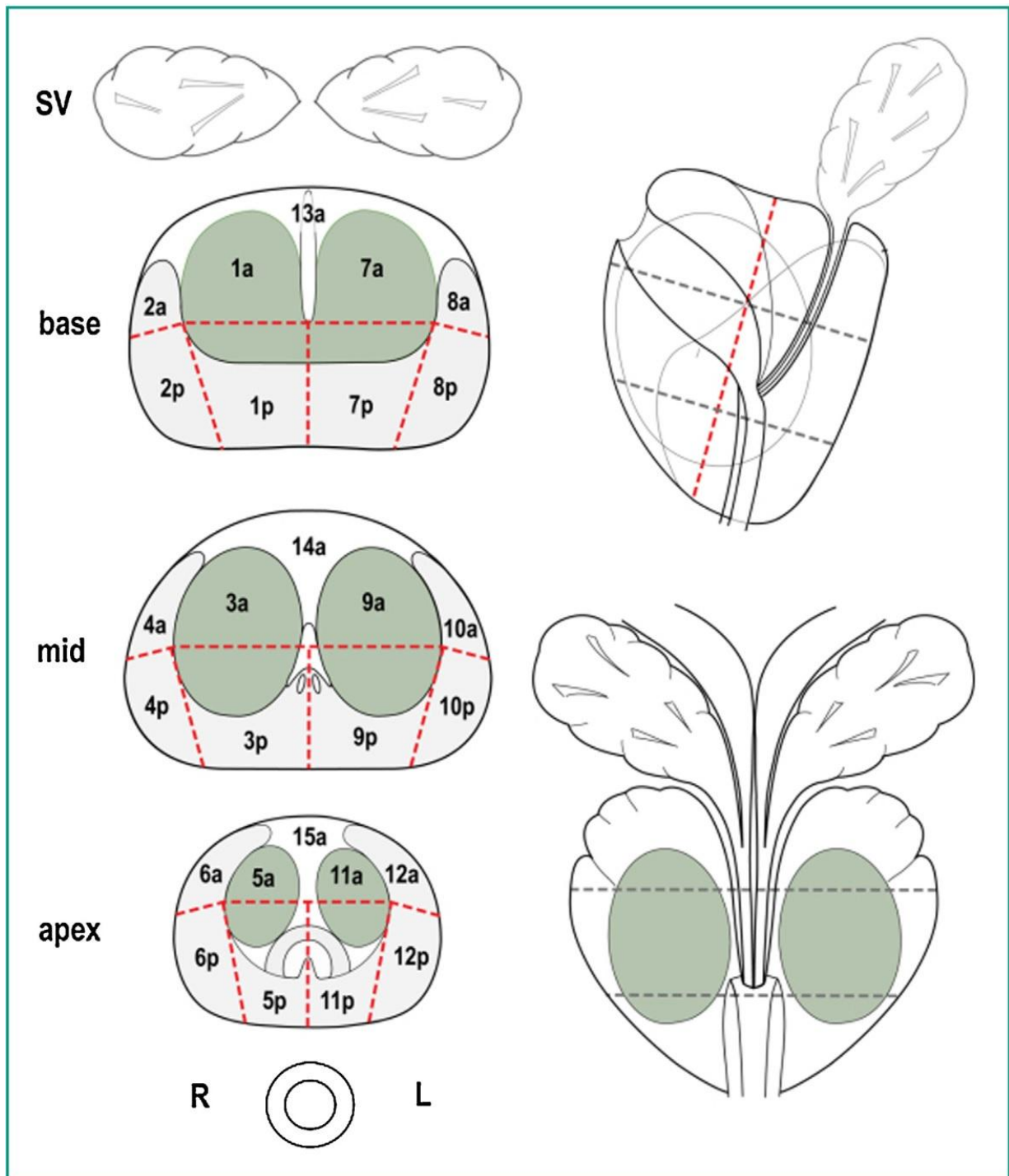


Figure 5: Schéma de la prostate divisée en 27 zones permettant l'utilisation d'un langage commun sur le positionnement des lésions prostatiques. On note que certains secteurs sont naturellement délimités par l'anatomie zonale de la prostate alors que d'autres n'ont pas de limite anatomique et sont subjectifs (par exemple, les limites dans le plan cranio-caudal entre la base, le milieu et l'apex n'ont pas de définition anatomique).

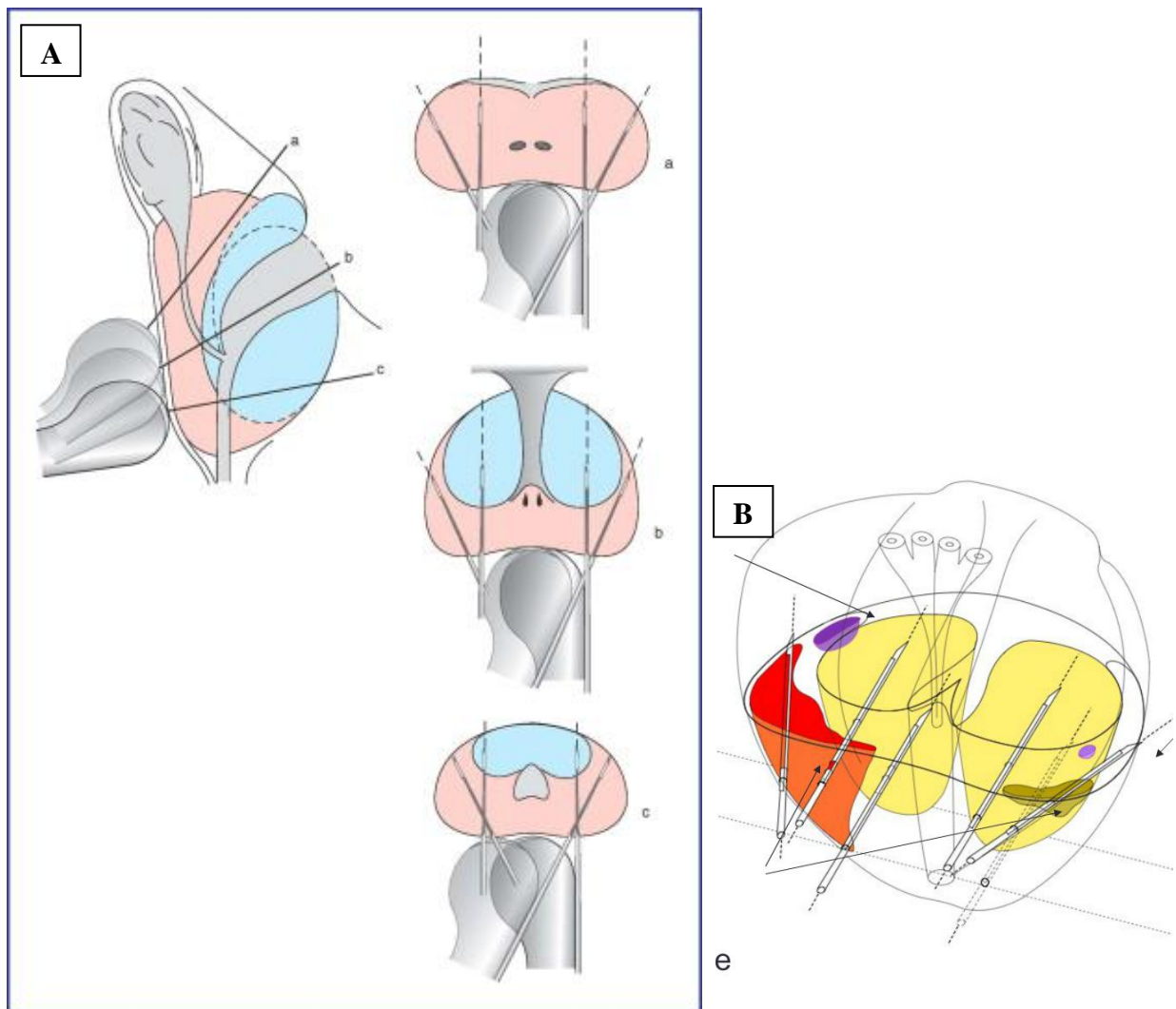


Figure 6: Schéma de biopsies prostatiques (A) et représentation schématique 3D de la prostate avec cancers de la zone périphérique avec volume et taille variable permettant d'illustrer la détection des cancers par les biopsies systématisées et par les biopsies dirigées (B). (11)

D. Stratification du risque du cancer

Plusieurs classifications ont été réalisées sur les résultats cliniques et anatomo-pathologiques ainsi que sur la combinaison de ces résultats avec la biologie pour déterminer les cancers à risque évolutif nécessitant un traitement radical, des cancers à faible risque évolutif et dont le traitement radical risque d'engendrer un surcroît de morbidité.

Trois critères principaux sont utilisés pour estimer la gravité de la tumeur: la taille et l'extension de la tumeur évaluées par le score TNM ; le potentiel agressif de la tumeur évalué par le score de Gleason ; le taux sérique de PSA.

1. Score TNM

La classification internationale TNM permet d'évaluer l'état d'évolution locale de la tumeur, ainsi que son extension ganglionnaire et métastatique. Elle a été mise à jour en 2010 par l'American Joint Committee on Cancer (12). Cette classification peut être établie à partir des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques. Ces dernières données sont la référence dans l'établissement de cette classification (pTNM). Les différents stades d'avancement local sont définis par le T, le statut ganglionnaire loco-régional par le stade N et le statut métastatique par le stade M (**Annexe 1**).

2. Score de Gleason

Le score de Gleason est un score anatomopathologique reflétant le degré de différenciation cellulaire de la tumeur et donc de son agressivité. Ce degré est gradé de 1 à 5. Le score de Gleason correspond à l'addition du grade le plus représenté et du grade le plus péjoratif (**figure 7**) (32). Il varie de 2 à 10, mais par convention, les grades 1 et 2 ne sont pas représentés sur les biopsies (score de Gleason de 6 (3+3) minimum). Ce score reflète directement l'agressivité de la tumeur et est corrélé à la survie des patients (33).

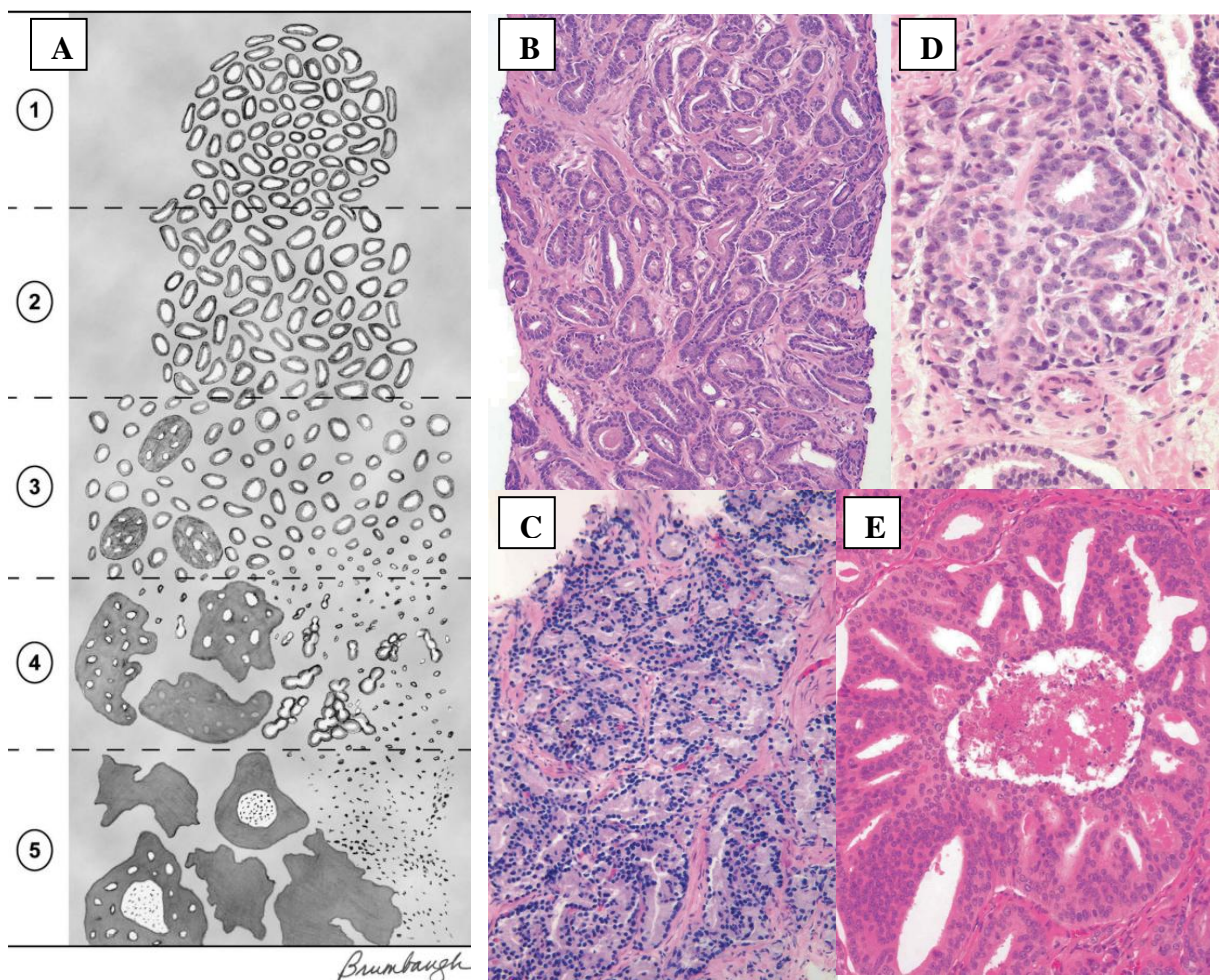


Figure 7: Exemples anatomo-pathologiques d'adénocarcinomes prostatiques
A. Représentation schématique des différents grades du score de Gleason ; **B.** Score de Gleason 3+3 = 6 ; **C.** Score de Gleason 4+3 = 7, à noter les contours mal définis et fusionnés des glandes (contingent 4) associés à des glandes bien limitées (contingent 3) ; **D.** Score de Gleason 4+4 = 8 avec des glandes irrégulières et cribiformes ; **E.** Contingent 5 d'un adénocarcinome prostatique avec cellules cribiformes et nécrose centrale. (32)

3. Taux sérique de PSA

Lorsque le cancer de la prostate est prouvé histologiquement, le taux sérique du PSA est un facteur prédictif de l'évolutivité de la maladie, indépendant de sa cinétique de croissance (34). Un taux initial ≥ 20 ng/mL est un facteur prédictif de localisation secondaire et nécessite la réalisation d'un bilan d'extension métastatique (35).

4. Classification de d'Amico

La classification de d'Amico permet de stratifier le risque de récurrence à 10 ans des cancers localisés (T1, T2 et quelques T3a) ayant bénéficié d'un traitement curatif par prostatectomie radicale (36). Ce score stratifie les patients selon 3 niveaux de risque (**tableau 2**).

Tableau 2: Classification de d'Amico stratifiant le risque de récurrence à 10 ans après prostatectomie radicale. (36)

Risque d'évolution à 10 ans	Caractéristiques de la tumeur
Risque faible	- TNM \leq T2a <i>et</i> - Score de Gleason \leq 6 <i>et</i> - Valeur du PSA \leq 10 ng/mL
Risque intermédiaire	- TNM \leq T2b <i>ou</i> - Score de Gleason = 7 <i>ou</i> - Valeur de PSA = 10-20 ng/mL
Risque élevé	- TNM \geq T2c <i>ou</i> - Score de Gleason \geq 8 <i>ou</i> - Valeur de PSA \geq 20 ng/mL

5. Significativité des résultats

Avec l'apport des PSA dans le dépistage des tumeurs prostatiques, l'incidence du cancer de la prostate a plus que doublé entre 1980 et 2000. Cette augmentation a conduit à une très nette augmentation des traitements, notamment chirurgicaux, responsable d'une augmentation de la morbidité, pouvant être responsable d'une altération de la qualité de vie des patients (37, 38). Parallèlement, il n'a pas été montré de différence de survie (totale ou spécifique au cancer de la prostate) entre les patients traités par prostatectomie radicale et en surveillance active lorsqu'ils étaient atteints de CaP localisé. Un certain nombre de ces CaP, présentant un risque évolutif faible, a donc été considéré comme « **sur-diagnostiqué** ». Leur prise en

charge curative ne serait pas nécessairement à réaliser d'emblée mais pourrait être reportée au moment où des signes d'évolutivité apparaissent: il s'agit de la surveillance active des patients.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de définition consensuelle d'un cancer à faible risque évolutif et les critères de surveillance active peuvent différer selon les auteurs (39-46). Il ne s'agit pas d'une abstention thérapeutique mais une option curative qui déplace l'éventuel moment du traitement curatif. Dans notre centre, les patients bénéficiant de ce traitement ont moins de 3 carottes biopsiques positives avec une taille tumorale ≤ 3 mm et un score de Gleason ≤ 6 (3+3). A ces critères, nous ajoutons le fait de ne pas présenter de lésion significative à l'IRM. Tout patient ne respectant pas ces critères est considéré comme potentiellement porteur d'un CaP cliniquement significatif.

E. Le dépistage du cancer de la prostate

1. Recommandations en France

La Haute Autorité de Santé (HAS) ne préconise pas de dépistage systématique et sensibilise les médecins à la décision individuelle de la réalisation d'un test de dépistage nécessitant une information du patient quant aux bénéfices potentiels ainsi qu'aux risques associés aux interventions diagnostiques et thérapeutiques.

Selon les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU), le dépistage en France est individuel, avec une information éclairée sur les modalités, les enjeux et les risques éventuels liés aux différentes stratégies de prise en charge avec pour objectif essentiel de ne pas méconnaître un cancer agressif. Ce dépistage repose sur l'examen clinique (toucher rectal) couplé au dosage sérique du PSA total. Il est proposé aux hommes sans poly-pathologie à partir de 50 ans et à partir de 45 ans chez les hommes à haut risque de cancer de la prostate (antécédent familial, origine afro-antillaise).

2. Recommandations de la littérature

Le dépistage organisé du cancer de la prostate n'est pas consensuel et fait régulièrement l'objet de discussion, comme en 2012 suite aux résultats actualisés et contradictoires de deux grandes études randomisées: l'une Européenne ERSPC (47) et l'autre Américaine PLCO (48). Ces deux études portent sur le suivi de cohorte de grande taille, avec respectivement 182 160 et 76 685 hommes randomisés.

L'étude Européenne démontre un effet du dépistage sur la mortalité spécifique au cancer de la prostate mais avec l'apparition d'un effet sur la survie spécifique au cancer de la prostate à partir de 9 ans de suivi (RR = 0,85 [IC95%: 0,73-1,00]). Après un suivi médian de 11 ans, le risque relatif de décès spécifique est de RR = 0,83 [IC95%: 0,72-0,94], avec une estimation de réduction absolue de la mortalité spécifique de 1,07 décès pour 1000 personnes bénéficiant du dépistage. Cependant cette étude reste principalement critiquée par une proportion de sur-diagnostic d'environ 50% parmi les cancers détectés par le dépistage. De plus, les critères d'inclusion de l'étude était inhomogènes (âge, intervalle du dépistage, valeur seuil du PSA).

L'étude Américaine PLCO ne retrouve pas de bénéfice du dépistage systématique en termes de mortalité spécifique au cancer de la prostate, avec une tendance non statistiquement significative d'augmentation du risque de mortalité spécifique du cancer de la prostate dans le groupe dépisté: RR = 1,14 [IC95%: 0,75-1,70] après 7 ans de suivi et RR = 1,09 [IC95%: 0,87-1,36] après 13 ans de suivi. Cependant, cette étude reste sujette à des critiques, puisque le taux de traitements actifs après découverte du cancer de la prostate était de 90% contre 66% dans l'étude européenne. De plus, près de 50% des patients du groupe contrôle ont bénéficié d'un dosage du PSA au cours de l'étude.

Suite à cette étude, l'U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement (USPSTF) s'est prononcée contre le dépistage du cancer de la prostate par le dosage du PSA (49), en raison de son taux élevé de faux positifs, de l'absence d'élévation de la survie dans l'étude PLCO, et du risque non négligeable de « sur-diagnostic » responsable d'une morbidité augmentée.

Dernièrement, une actualisation de l'étude ERSPC est parue en 2014 avec un suivi des patients sur 13 ans. Cette étude confirme les résultats de la précédente en

renforçant l'intérêt du dépistage qui prévient un décès lié au cancer de la prostate tous les 781 hommes invités au dépistage (50).

II. IRM multiparamétrique de la prostate

A. Introduction

L'IRM prostatique a été décrite pour la première fois dans la littérature par Steyn JH et coll. en 1982 (51) qui montrait la possibilité de voir l'organe et ses lésions pathologiques. D'autres publications ont suivi montrant les possibilités de cette technique dans la détection des lésions néoplasiques de la prostate. Cependant, probablement en raison de la disponibilité des machines et du coût de l'examen, l'utilisation de l'IRM dans l'exploration prostatique n'a été utilisée en pratique clinique courante qu'à partir des années 2000. Cette imagerie était considérée comme complexe, probablement en raison de l'hétérogénéité des protocoles utilisés et de niveaux d'interprétation très variables.

Les progrès technologiques ont permis d'utiliser de façon fiable cette technique et la dénomination d'IRM « multiparamétrique » est apparue dans les années 2000 lorsque des séquences fonctionnelles ont été couplées aux séquences morphologiques.

En février 2012, la société européenne d'urologie (ESUR) a publié des recommandations de réalisation et d'interprétation de l'IRM prostatique (4).

B. Protocole

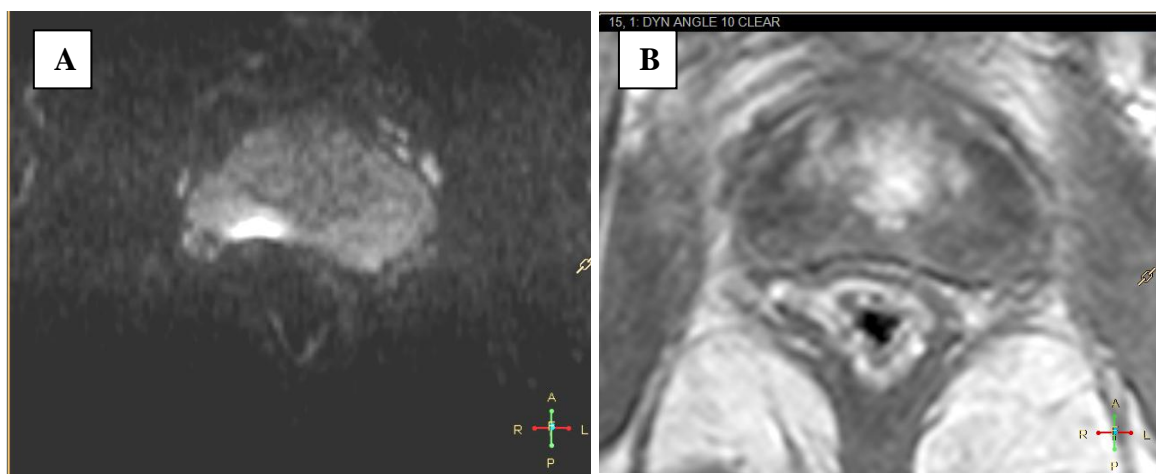
L'optimisation du protocole d'IRM est un point important dans la réussite de l'examen et conditionne une interprétation optimale. Plusieurs points sont nécessaires à mettre en œuvre pour obtenir des images de qualité sans artefacts.

3. Préparation du patient

La proximité anatomique entre la prostate et le rectum nécessite une préparation de cet organe afin qu'il ne génère pas d'artefact sur les différentes séquences. Le rectum étant un organe mobile et pouvant contenir de l'air, il est important qu'au cours de l'examen cet organe reste immobile et vide d'air. L'air est

responsable d'une interface magnétique générant d'important artéfacts principalement sur les séquences d'écho planar comme la diffusion (**figure 9**). Le lavement rectal est donc souhaitable deux heures avant l'examen. Le mouvement péristaltique du rectum est responsable d'artefact de mouvement sur les différentes séquences. Afin de le limiter, l'administration d'un antipéristaltique digestif est également systématique avant l'examen.

Figure 9: Exemple d'artefact lié à la présence d'une bulle d'air au sein du rectum sur la séquence de diffusion (**A**). La bulle est bien identifiée dans le rectum sur la séquence de T1 de perfusion (**B**).



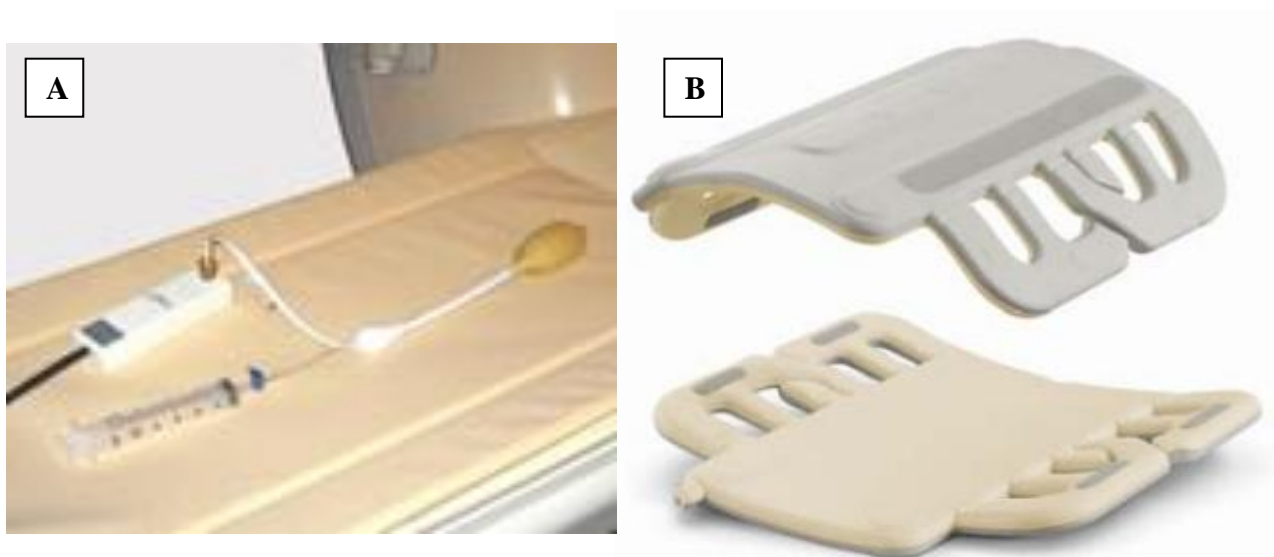
4. Antennes IRM

L'IRM de la prostate est classiquement décrite avec l'antenne endorectale (**Figure 10**) qui a été mise au point en 1991 et permettait pour la première fois de visualiser l'anatomie zonale de la prostate en imagerie. Plusieurs études ont comparé la qualité ou les performances de l'examen réalisé avec cette antenne, versus un examen réalisé avec une antenne « corps » (52) (53). En 2007, Futterer et al. retrouvaient une sensibilité et une spécificité de 56% et 62% pour l'antenne pelvienne à basse résolution, contre 64% et 98% pour l'antenne endorectale (54).

L'antenne endorectale présente toutefois de nombreux inconvénients d'utilisation: inconfort du patient ; artéfacts de mouvements ; échecs techniques ; temps médical et machine ; coûts ; inhomogénéité du signal à la partie antérieure de la glande.

Les antennes pelviennes de dernières générations (8 ou 16 canaux), permettent d'obtenir depuis 2004 des images en haute résolution avec une qualité comparable ou supérieure à celle des antennes endorectales, avec moins d'artéfacts. Les recommandations de la société Européenne d'urologie (ESUR) (4) recommandent l'utilisation de l'antenne pelvienne pour la détection des cancers de la prostate et n'écarte pas l'utilisation des antennes endorectales dans l'évaluation de l'extension extra-prostatique de la tumeur. Dernièrement, une étude n'a pas retrouvé de différence significative dans l'évaluation de l'extension locale des cancers de la prostate chez des 151 patients prostatectomisés ayant bénéficié soit d'une IRM avec antenne endorectale, soit avec d'un examen avec antenne pelvienne (55).

Figure 10: Exemple d'antenne IRM endorectale (A) et d'antenne pelvienne à 16 canaux (B).



5. Séquences IRM

L'IRM prostatique est dénommée multiparamétrique actuellement car elle combine des séquences morphologiques à des séquences fonctionnelles (**Figure 11**). La **figure 12** reprend le potentiel de chaque séquence permettant d'illustrer la complémentarité des séquences pour la détection des cancers prostatiques.

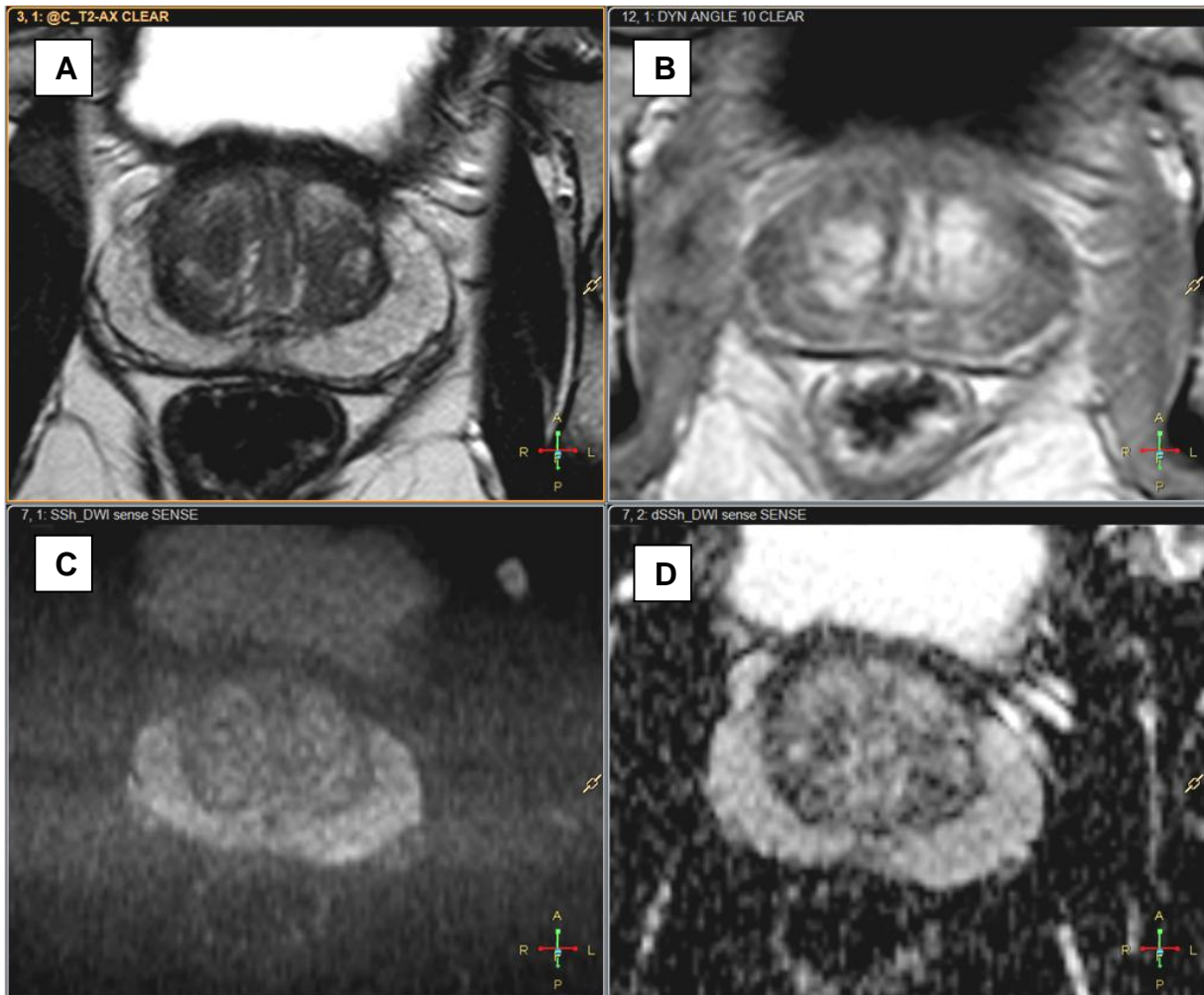
a) Séquence pondérée T2

La séquence pondérée en T2 est une séquence morphologique en spin écho à réaliser dans au moins deux plans orthogonaux dont au moins un plan axial. Cette séquence permet de visualiser de façon précise l'anatomie zonale de la prostate et sa faible distorsion architecturale permet des mesures précises de la glande pour estimer son volume et mesurer les éventuelles lésions (Figure 11). Cette séquence est la plus performante pour la caractérisation morphologique des lésions, notamment dans la zone de transition.

b) Séquence de diffusion et cartographie ADC

La séquence de diffusion est une séquence T2 en écho planar utilisant des gradients lors de l'excitation nucléaire et lors du recueil du signal permettant d'effacer sur l'image les protons de l'eau libre de mouvement. Le recueil des données peut être réalisé à différents moments prenant le terme de différentes valeurs de b . Plus cette valeur est élevée et plus la séquence est pondérée en diffusion. Une séquence avec un b à 0 est proche d'une séquence pondérée en T2. Le calcul de la décroissance du signal en fonction du b permet de calculer le coefficient ADC réalisant ainsi une cartographie ADC de l'image de diffusion. Plus cette valeur de décroissance est faible et plus la lésion restreint la diffusion et donc plus les mouvements de l'eau sont faibles. Cette séquence utilisant des techniques d'écho planar présente une mauvaise résolution spatiale et nécessite d'être corrélée à une séquence morphologique. Elle est donc réalisée dans le même plan que la séquence axiale T2. Cette séquence est considérée comme la plus discriminante pour la caractérisation des lésions de la zone périphérique (56-58).

Figure 11: Séquences axiales principales de l'IRM-mp sur la prostate d'un patient de 61 ans indemne de cancer de la prostate (PSA = 7,5 ng/mL).



A: Séquence pondérée T2 ; **B:** Séquence de perfusion en phase précoce ; **C:** Séquence de diffusion avec une valeur de $b = 800$; **D:** Cartographie ADC calculé à partir de la séquence de diffusion

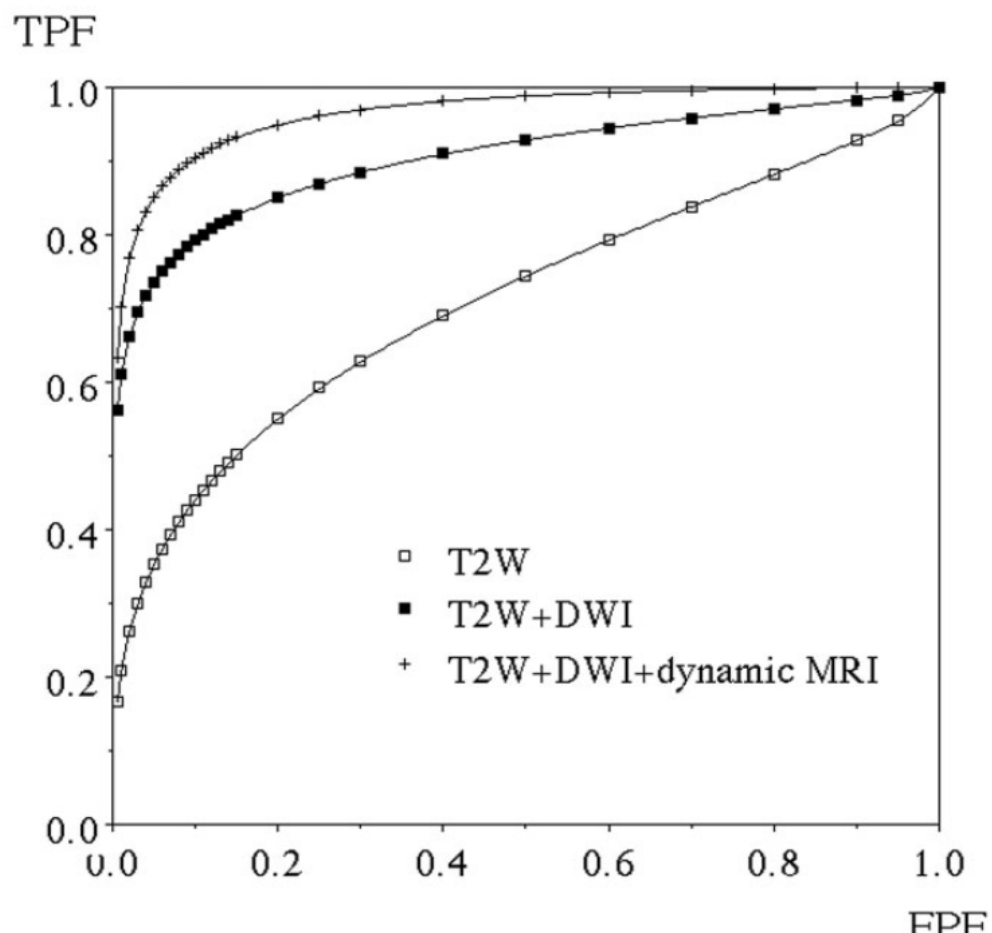
a) Séquence de perfusion

La séquence de perfusion est une séquence T1 nécessitant une injection de produit de contraste gadoliné. Il s'agit d'une séquence en écho de gradient ultra-rapide permettant de réaliser l'acquisition du volume en moins de 30 secondes. Cette séquence est répétée de multiples fois après l'injection et permet de suivre l'évolution du rehaussement de la prostate et des éventuelles lésions prostatiques. Cette séquence a bénéficié de nombreuses améliorations techniques permettant d'augmenter la performance de l'IRM-mp (59-61).

b) Séquence de spectroscopie

La séquence de spectroscopie est une séquence longue (10 à 30 minutes) permettant d'établir des spectres de concentrations de solutés. Au sein du cancer prostatique, la concentration en citrate chute et la concentration en choline augmente en comparaison au tissu prostatique sain (62, 63).

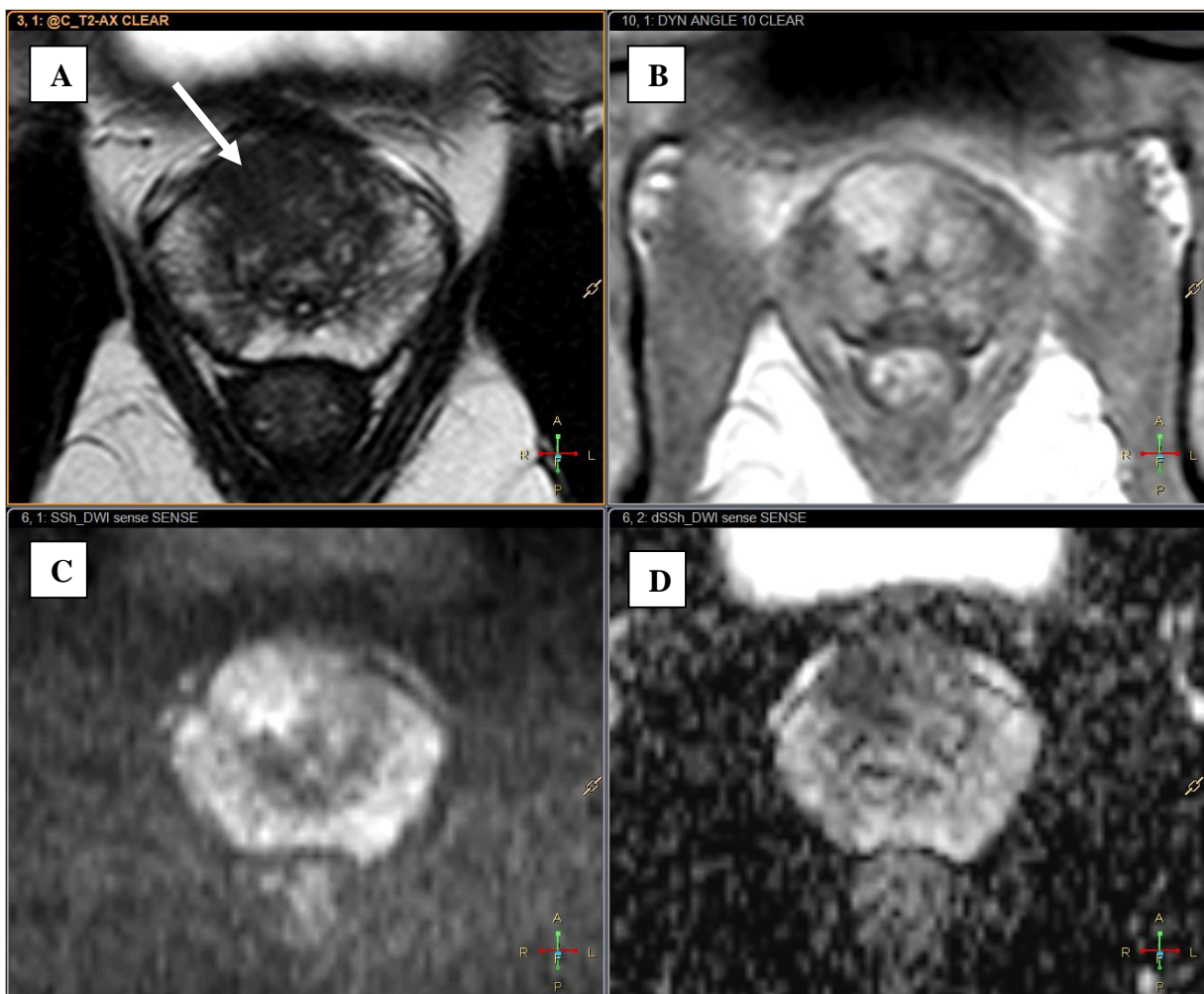
Figure 12: Courbes ROC illustrant la complémentarité des séquences pour la détection des cancers de la prostate. (T2W: séquence en pondération T2 ; DWI: séquence en pondération diffusion) (56)



C. Indication de l'IRM prostatique

Plusieurs cas de figure nécessitent aujourd'hui le recours à l'utilisation de l'IRM prostatique dans la prise en charge du patient de façon consensuelle, d'autres indications ne font pas encore parties des recommandations.

Figure 13: Exemple de cancer antérieur de la prostate (flèche), échappant aux biopsies systématiques réalisées dans le cadre d'une suspicion de CaP. Noter l'aspect typique de lésion de la zone de transition avec un aspect mal limité, aux contours flous sur la séquence T2 (A). Cette lésion présente toutes les caractéristiques de malignité sur les séquences de perfusion (rehaussement précoce) (B) et sur la séquence de diffusion (hypersignal sur la séquence à haute valeur de b (C) et restriction sur la cartographie ADC (D)).



1. Détection tumorale après une première série de biopsies négatives

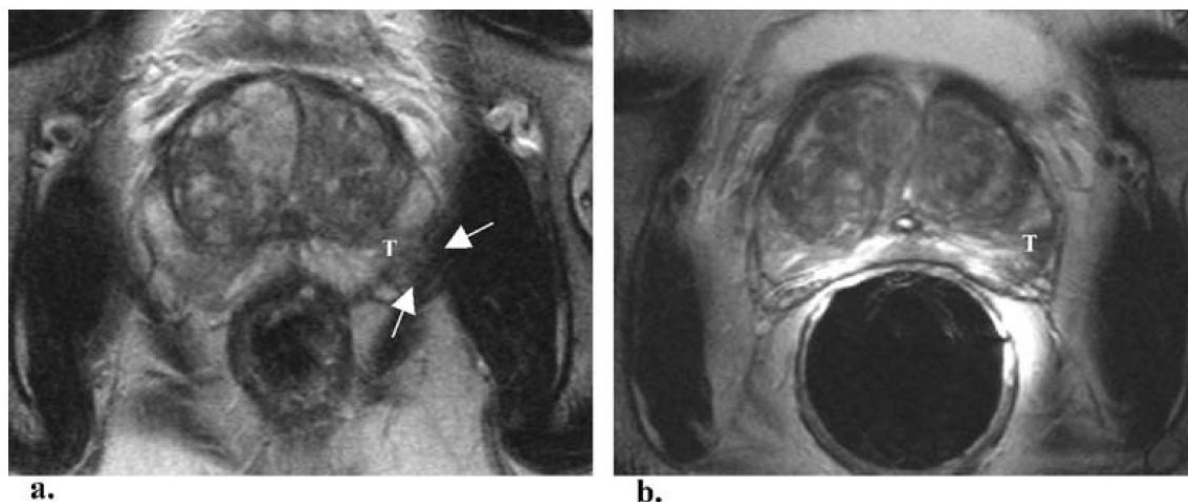
Après une première série de biopsie négatives, le recours à l'IRM prostatique pré-biopsique permet d'améliorer le rendement de la seconde série de biopsie en orientant celles-ci vers les zones mal échantillonnées par les biopsies systématiques. Le guidage des biopsies (zones antérieures (**figure 13**), etc..) peut être réalisé par guidage visuel ou avec l'aide de fusion d'image (31).

2. Bilan d'extension locale

Dans cette indication, l'IRM a bien démontré ses capacités dans l'évaluation de l'extension extra-prostatique de la tumeur. L'utilisation d'une antenne endorectale est préférable dans cette indication (54) (**figure 14**).

L'étude de l'extension locale d'une tumeur prostatique permet une meilleure planification du traitement qu'il soit chirurgical (mode de dissection, préservation ou non des bandelettes) ou par radiothérapie (franchissement de la capsule, envahissement des vésicules séminales). Cette évaluation est indispensable en cas de thérapie focale (contourage des lésions, évaluation précoce et tardive du traitement). Enfin, l'IRM permet de ne pas méconnaître une lésion localement agressive en cas de mise en place d'un traitement par surveillance active.

Figure 14: Exemple iconographique de la séquence T2 d'un même patient avec une antenne pelvienne (a) et une antenne endorectale (b) (54)



3. Détection tumorale avant une première série de biopsies et planification thérapeutique

L'indication de l'IRM prostatique avant la réalisation d'une première série de biopsie prostatique n'est pas encore dans les recommandations et est en cours d'évaluation. Cependant cette utilisation pourrait bientôt apparaître car plusieurs articles soulignent l'augmentation de la rentabilité des biopsies quand celles-ci sont orientées par l'imagerie (64-68).

4. Détection des récurrences après traitement d'un cancer de la prostate

Les patients après traitement d'un cancer de prostate localisé sont suivis principalement par le dosage du PSA qui est censé être indétectable. Dès l'élévation de celui-ci, une récurrence doit être évoquée et l'IRM semble l'examen de choix pour visualiser la récurrence si celle-ci est locale, que le traitement du cancer soit de la chirurgie, de la radiothérapie ou par héli-ablation (ultrasons focalisés à haute intensité (HIFU)).

5. Suivi au cours de la surveillance active

La surveillance active du cancer de la prostate a pour but de suivre les patients présentant un cancer à faible risque évolutif, afin de décaler le traitement curatif de celui-ci lorsque d'éventuels signes d'évolutivité apparaîtront. Or, les critères de surveillance active sont souvent remplis en raison du sous-échantillonnage des biopsies systématiques de la prostate. L'utilisation de l'IRM-mp chez ses patients permet de mieux préparer la série biopsique de contrôle en prévoyant des biopsies ciblées sur d'éventuelles cibles, limitant le risque de sous-échantillonnage. L'IRM permet ainsi d'upgrader les patients en surveillance active dans presque deux tiers des cas (69). Ces sorties de surveillance active ne sont pas en rapport avec des tumeurs très évolutives mais en raison des biopsies initiales qui n'échantillaient pas la tumeur de façon significative.

D. Scores de lecture

1. Score PI-RADS

L'acronyme PI-RADS (Prostate Imaging Reporting And Data System) a été proposé par la société européenne d'uroradiologie (ESUR) en publiant ses recommandations en 2012 (4), calquée sur la méthode de lecture de la mammographie (BI-RADS) classant ainsi les examens sur une échelle de 1 à 5:

- 1: Examen normal
- 2: Examen avec anomalie bénigne
- 3: Examen dont la caractérisation des lésions est équivoque
- 4: Examen avec anomalie probablement maligne
- 5: Examen avec cancer certain.

i. Score PI-RADS version 1

Le score proposé est composé de plusieurs échelles à 5 échelons (1 à 5) pour chaque séquence IRM: T2, diffusion, perfusion, spectroscopie. L'échelle en T2, dépend de la topographie de la lésion (en zone de transition ou en zone périphérique). Les différents critères du score sont repris dans **l'annexe 1**. L'établissement du score global d'une lésion reste difficile car la lésion ne présente pas forcément un critère péjoratif dans chaque séquence. De plus, l'établissement de ce score n'est pas correctement expliqué dans les recommandations. Ce score a été validé par une méta-analyse de Hamoen et coll. regroupant 14 études testant le score PI-RADS v1 dans la détection du cancer de la prostate (5). Cette méta-analyse portait sur 1785 patients et utilisait les biopsies prostatiques ou la prostatectomie lorsque celle-ci était disponible comme référence. L'étude a retrouvé une sensibilité de 0.78 (IC95%:0.70-0.84), une spécificité de 0.79 (IC95%:0.68-0.86) pour la détection des cancers de la prostate avec une valeur prédictive négative allant de 0.58 à 0.95. Bien entendu, cette analyse est sujette à des biais, car plusieurs études ont ajusté le score PI-RADS v1, d'autres avaient des critères d'inclusion et d'exclusion discutables. Seules 4 études avaient spécifié que le critère de jugement principal était la détection du CaP. Les différents résultats sont repris dans la **figure**

15. Certaines études ne retrouvent pas de supériorité de ce score comparativement au score Likert avec parfois une supériorité de ce dernier (12, 14).

Figure 15: Résultats en termes de sensibilité et spécificité de la méta-analyse sur l'évaluation du score PI-RADS en fonction de différents sous-groupes.

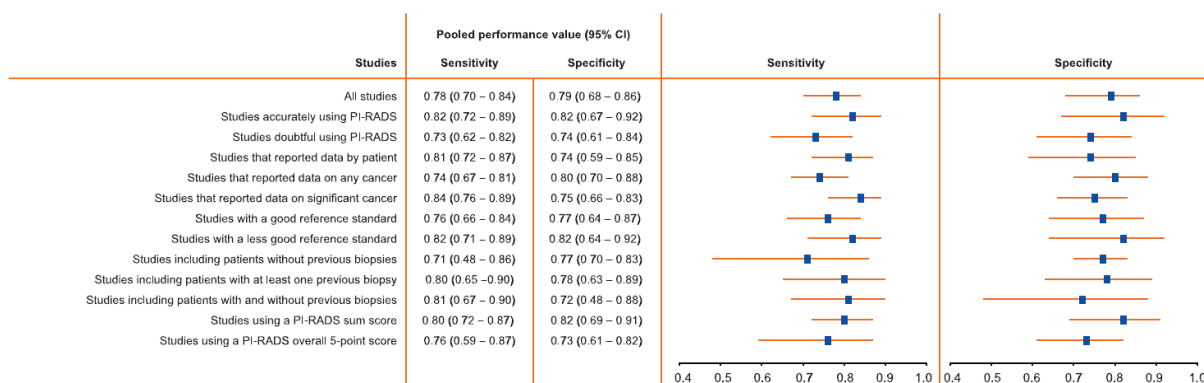


Fig. 5 – Forest plots of pooled estimates for all studies overall and for different subgroups. PI-RADS = Prostate Imaging Reporting and Data System. Horizontal lines indicate 95% confidence intervals (CIs).

ii. Score PI-RADS version 2

Une actualisation du score PI-RADS a été récemment proposée lors du congrès Nord-Américain de Radiologie 2014 (RSNA), précisant et simplifiant sa méthode de calcul en se basant sur le fait que la séquence de diffusion avec la cartographie ADC serait plus discriminante pour les lésions de la zone périphérique et que la séquence en pondération T2 serait la plus discriminante pour les lésions de la zone de transition. Cette classification utilise alors quasi-exclusivement la séquence de diffusion en présence d'une lésion de la zone périphérique, en la pondérant avec la séquence de perfusion en cas de lésion équivoque (coté 3). Pour une lésion de la zone de transition, le score se calcule uniquement sur la séquence T2 et utilise la séquence de diffusion si la lésion est équivoque en T2. Les différents critères du score sont rapporté dans **l'annexe 2**, et son calcul dans le **tableau 3**.

Tableau 3: Calcul du score PI-RADS 2.0

Zone périphérique				Zone de transition			
T2W	DWI	DCE	PIRADS	T2W	DWI	DCE	PIRADS
NC	1	NC	1	1	NC	NC	1
NC	2	NC	2	2	NC	NC	2
NC	3	-	3	3	≤4	NC	3
NC		+	4		5	NC	4
NC	4	NC	4	4	NC	NC	4
NC	5	NC	5	5	NC	NC	5

NC: non coté

2. Score Likert

Le score Likert est une échelle de jugement à 5 grades, basé sur les travaux du psychologue américain Rensis Likert en 1932 (70). Cette échelle a été adaptée à la lecture de l'IRM prostatique pour que le radiologue cote les lésions présentes de 1 à 5 selon l'appréciation globale de la lésion. Cette classification permet de différencier les lésions d'allure radiologiquement bénigne (coté 1 ou 2), des lésions suspectes (coté 4 ou 5). Le grade 3 ne permet pas au radiologue de trancher entre l'aspect radiologiquement bénin ou suspect. Cependant ce grade peut être considéré comme suspect. Ce score a été utilisé et validé par plusieurs travaux dans le dépistage du cancer de la prostate (60, 71-74), même si celui-ci reste indépendant des caractéristiques lésionnelles objectives.

3. Score Morphologie-localisation-signal (MLS)

Le score MLS (Annexe 4) est basé sur trois critères principaux: (a) la morphologie de la lésion, gradée de 0 à 3 avec une échelle propre à la zone de transition et à la zone périphérique ; (b) la localisation de la lésion, gradée de 0 à 1 ; (c) le signal de la lésion, gradé de 0 à 3 sur chaque séquence (T2, diffusion et

perfusion). Ce score a été introduit par Puech et coll. (31) lors d'une étude multicentrique évaluant le bénéfice des biopsies dirigées par l'IRM prostatique, et a été repris par Vaché et coll. (14) dans la détection et la caractérisation des lésions prostatiques. Cette dernière étude confirme ses possibilités diagnostiques dans la caractérisation des lésions prostatiques car il s'est montré plus performant que le score PiRADS v1, même s'il a été montré moins performant de façon statistiquement significative par rapport au score Likert.

MATERIELS ET METHODES

I. Patients

De janvier à décembre 2008, 313 patients consécutifs ayant bénéficié d'une IRM prostatique avant la réalisation d'une série de biopsies prostatiques en raison d'une suspicion de néoplasie prostatique (dosage de PSA anormalement élevé ou anomalie du toucher rectal) ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient un cancer prouvé de la prostate, des biopsies prostatiques réalisées dans les 3 derniers mois précédant l'IRM ou une contre-indication à l'IRM (claustrophobie, stimulateur cardiaque, etc...). Chaque patient a bénéficié d'une série de 12 biopsies systématiques et de 0 à 3 biopsies ciblées. Les biopsies ciblées n'étaient réalisées qu'en cas de lésion en IRM ou en échographie, retenue suspecte par le radiologue ou l'urologue qui a réalisé les biopsies.

Nous avons randomisé de façon rétrospective 101 hommes afin d'obtenir un échantillon représentatif de la population selon leur âge, taux de PSA et taux de positivité pour cancer à l'issue des biopsies.

Cinq radiologues ont relu l'ensemble des imageries: 3 radiologues considérés comme sénior avec respectivement 15, 7 et 4 ans d'expérience dans l'interprétation de l'IRM prostatique et 2 radiologues considérés comme junior avec 18 mois chacun d'expérience radiologique dans l'interprétation de l'IRM prostatique. Les radiologues avaient connaissance des données du toucher rectal et du taux sérique de PSA mais était en aveugle devant les résultats histologiques des biopsies ou la décision thérapeutique éventuelle.

L'étude a été approuvée par le comité local d'éthique et ne nécessitait pas le consentement éclairé des patients.

II. Technique IRM

Le système Philips Gyroscan Intera 1.5-T (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) a été utilisé avec une antenne en réseau phasé haute résolution à 5 canaux (Syn-cardiac coil, Philips, Best, The Netherlands).

Un premier plan en pondération turbo spin-écho T2 était acquis pour l'étude morphologique de la prostate. Les séquences étaient ensuite placées dans le même plan afin de pouvoir comparer les séquences. La deuxième séquence était en pondération diffusion et l'examen se terminait par une séquence de perfusion en pondération écho de gradient T1, après un bolus intra-veineux de 0,1 mmol/kg de produit de contraste gadoliné (Dotarem, Guerbet, Roissy CDG, France) suivi d'un bolus de 2 mL de solution saline.

Tableau 4: Paramètres IRM utilisés

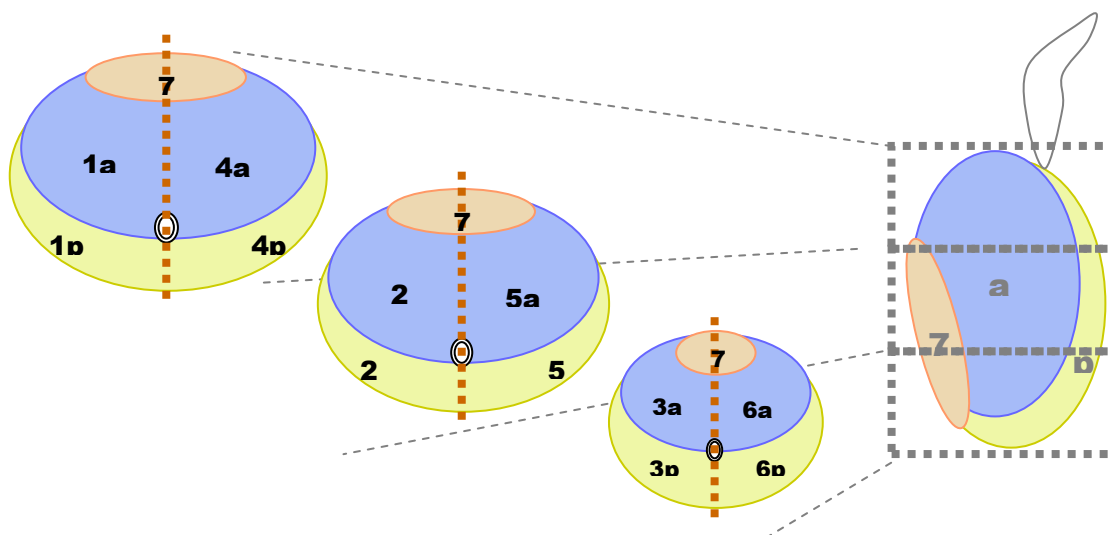
Sequence	T2	Diffusion	Perfusion
Plan d'acquisition	Oblique axial	Oblique axial	Oblique axial
Type de sequence	Turbo spin-echo MS	Echo-planar Imaging MS	3G GRE T1W
Facteur turbo	16		
Valeur de b(sec/mm ²)		0 ; 600	
Epaisseur de coupe (mm)	2.5	4	4
Ecart entre les coupes	0	0	0
Nombre de coupes	20	15	15
Durée d'acquisition (min:sec)	3:57	3:18	5:00
Direction d'encodage de la phase	Droite à gauche	Antéropostérieur	Antéropostérieur
Champ de vue (mm)	160 x 160	250 x 250	160 x 150
Matrice d'acquisition	236 x 230	208 x 162	128 x 134
Facteur NEX	4	6	2
TR/TE (msec)	2290/110	4610/80	8.9/4.2
Angle de bascule (degré)	90	90	17
Pixel bandwidth (Hz)	136	5.6	205

Les séquences axiales étaient réalisées dans un axe perpendiculaire à la face antérieure du rectum avec une épaisseur de coupe de 4 mm tous les 4 mm de l'apex prostatique jusqu'à la base prostatique. Les différents paramètres machines sont résumés dans le tableau 4.

III. Critères de lecture des examens

a) Nous avons divisé la prostate en 13 zones en accord avec les schémas usuels de segmentation prostatique (6 secteurs en zone périphérique (ZP), 6 secteurs en zone de transition (ZT) et 1 zone correspondant au stroma fibromusculaire antérieur). Ces secteurs étaient divisés par l'anatomie zonale de la prostate en antéropostérieure et par le milieu de la prostate en droite-gauche (**figure 16**). Pour chaque lésion, les lecteurs devaient dessiner la lésion et décrivaient son centre et ses extensions éventuelles aux zones adjacentes.

Figure 16: Représentation schématique de la prostate divisée en 13 secteurs



b) Nous avons choisi de ne pas décrire plus de 3 lésions suspectes par patient (les lecteurs devaient conserver les trois plus suspectes).

c) Nous avons estimé la probabilité qu'une lésion significative soit bénigne ou maligne par un score subjectif sur une échelle de type Likert à 5 paliers (**tableau 5**).

Tableau 5: Echelle de Likert

1	Lésion bénigne
2	Lésion probablement bénigne
3	Lésion équivoque
4	Cancer probable
5	Cancer hautement probable

d) Nous avons décrit la sémiologie de chaque lésion significative par :

- Des critères objectifs prenant en compte la morphologie de la lésion, sa localisation ainsi que le signal de la lésion comparativement au reste de la prostate.

Ces critères objectifs comportaient:

(1) des caractéristiques morphologiques de la lésion dépendant de sa localisation (ZP ou ZT) (dans la ZP, un score élevé était donné aux lésions avec un aspect circonscrit et nodulaire alors qu'en ZT, un score élevé était donné aux lésions de type lenticulaire avec des contours mal définis) ;

(2) Topographie de la lésion au sein de la glande en raison du risque plus important de malignité des lésions situés en ZP postéro-latérale, au tiers antérieur de la ZT, et au SFMA (19, 20).

(3) Visibilité de la lésion sur chaque séquence: T2, diffusion et perfusion. Ces critères de visibilité étaient cotés de 0 à 3, avec la possibilité de ne pas voir la lésion sur une séquence (score de 0). Pour la lecture des séquences de diffusion et de perfusion, les lecteurs se sont mis d'accord pour se focaliser sur le contraste de l'image quelle que soit sa localisation et ses contours, qui étaient déjà cotés dans les deux premiers items. Le score était noté trois sur trois si la lésion était très contrastée comparativement au tissu environnant (hyposignal important et homogène sur la cartographie ADC et prise de contraste intense et précoce sur la séquence de perfusion). Les lésions avec un contraste modéré ou faible sur la cartographie ADC ou avec un rehaussement précoce sur la perfusion étaient cotées deux sur trois ou un sur trois en fonction de la différence de signal comparativement à la prostate adjacente.

Il n'a pas été réalisé de mesure de restriction de diffusion sur les lésions à partir de la cartographie ADC, ni de courbe de rehaussement à partir de la séquence de perfusion.

e) Chaque lecteur était également invité à déterminer la présence ou non d'une extension extra-prostatique (EEP) pour chaque lésion, à travers une échelle à cinq points: [1] EEP définitivement absente ; [2] EEP probablement absente ; [3] EEP possiblement présente ; [4] EEP probablement présente ; [5] EEP définitivement présente.

f) A partir des critères objectifs, deux scores étaient calculés automatiquement:

(1) le **score MLS**, correspondant à l'addition de l'ensemble des paramètres précédents, à l'exception de l'extension extra-prostatique. La mesure du signal était le critère principal du score (neuf points maximum sur 13) en comparaison avec la composante morphologique et la localisation (quatre points maximum sur 13).

(2) Le score **PI-RADS v2** calculé selon un algorithme présenté dans le tableau 6. Cet algorithme permet de donner le score de chaque lésion pour leur aspect en T2, en diffusion et en perfusion. Le score a ensuite été calculé de façon automatique comme décrit par les auteurs selon le tableau 3.

Tableau 6: Algorithme de calcul automatique du score PI-RADS 2.0

A: Score T2 pour la zone de transition	
1	Si Sc_T2 = 0
2	Si n'est ni 1/3/4/5
3	Si Sc_morpho \geq 2 et Sc_T2 < 3
4	Si taille < 15 mm et Sc_morpho \geq 2 et Sc_T2 \geq 2
5	Si taille \geq 15 mm et Sc_morpho \geq 2 et Sc_T2 \geq 2, ou EEP \geq 4
B: Score Diffusion pour la zone périphérique et la zone de transition	
1	Si Sc_DWI = 0
2	Si Sc_DWI = 1 et Sc_morpho < 1
3	Si Sc_DWI = 1 et Sc_morpho \geq 1
4	Si Sc_DWI \geq 2 et taille < 15 mm
5	Si Sc_DWI \geq 2 et taille \geq 15 mm, ou EEP \geq 4
C: Score perfusion pour la zone périphérique	
-	Si Sc_DCE = 0 ou pas +
+	Si Sc_DCE \geq 1 et [PI-RADS_T2 > 1 ou PI-RADS_DWI > 1]

Sc_T2 = composante du signal T2 des critères objectifs (0 à 3)

Sc_DWI = Composante du signal diffusion des critères objectifs (0 à 3)

Sc_morpho = Composante morphologique des critères objectifs (0 à 3)

EEP = Score d'extension extra-prostatique (0 à 5)

Sc_DCE = Composante du signal de perfusion des critères objectifs (0 à 3)

IV. Analyse des résultats

L'étude a été supervisée par un sixième lecteur qui a réalisé une lecture consensuelle des fiches de lecture et des schémas des différents lecteurs pour extraire un maximum de quatre lésions par prostate. Les lésions de même topographie mais dont les lecteurs ont placé le centre de la lésion sur une zone

adjacente ont été jumelées. Le centre de la lésion a été déterminé en fonction du nombre de lecteur ayant placé le centre dans la même zone. En l'absence de majorité parmi les lecteurs, les deux zones étaient conservées pour l'analyse.

Nous avons apparié de façon automatique les lésions avec les résultats des biopsies prostatiques. Les lésions étaient considérées comme positive si la biopsie revenait positive dans le secteur ou la lésion était centrée ou dans le secteur adjacent supérieur ou inférieur, mais pas les secteurs adjacents droit-gauche ni antéropostérieur. Les résultats des prostatectomies ont été appariés manuellement en fonction du compte-rendu anatomo-pathologique.

Au total, les résultats IRM comparés aux résultats anatomopathologiques pouvaient donner 3 réponses: a) absence de biopsie, b) CaP, c) Absence de CaP. Nous avons également considéré la possibilité d'un micro-foyer et considéré comme cancer cliniquement significatif (CsCaP) si le cancer mesurait plus de 3 mm sur la carotte biopsique ou sur la pièce de prostatectomie et/ou son score de Gleason était supérieur ou égal à 7.

V. Analyse statistique

Les caractéristiques des patients et des lésions ont été exprimées avec leur moyenne, leur écart type et les extrêmes. L'ensemble des statistiques a été réalisé à l'aide du logiciel SAS. La reproductibilité inter-observateur a été testée par la concordance des lecteurs, ainsi que par le calcul du Kappa de Cohen dans la détection des lésions significatives en prenant comme seuil de significativité ≥ 3 pour le score Likert, ≥ 8 pour le score MLS et ≥ 3 pour le score PI-RADS 2.0. Un score Kappa ≥ 0.8 était considéré comme une excellente reproductibilité, un score compris entre 0.6 et 0.8 était considéré comme une bonne reproductibilité, un score compris entre 0.4 et 0.6 était considéré comme une reproductibilité modérée et un score < 0.4 était considéré comme une reproductibilité pauvre.

Pour chaque lecteur et pour chaque score, une courbe ROC (Receiver operating characteristic) a été créée et une aire sous la courbe a été calculée par une méthode binormale. L'intervalle de confiance à 95% a été déterminé par la méthode sur la base de la transformation logique.

RESULTATS

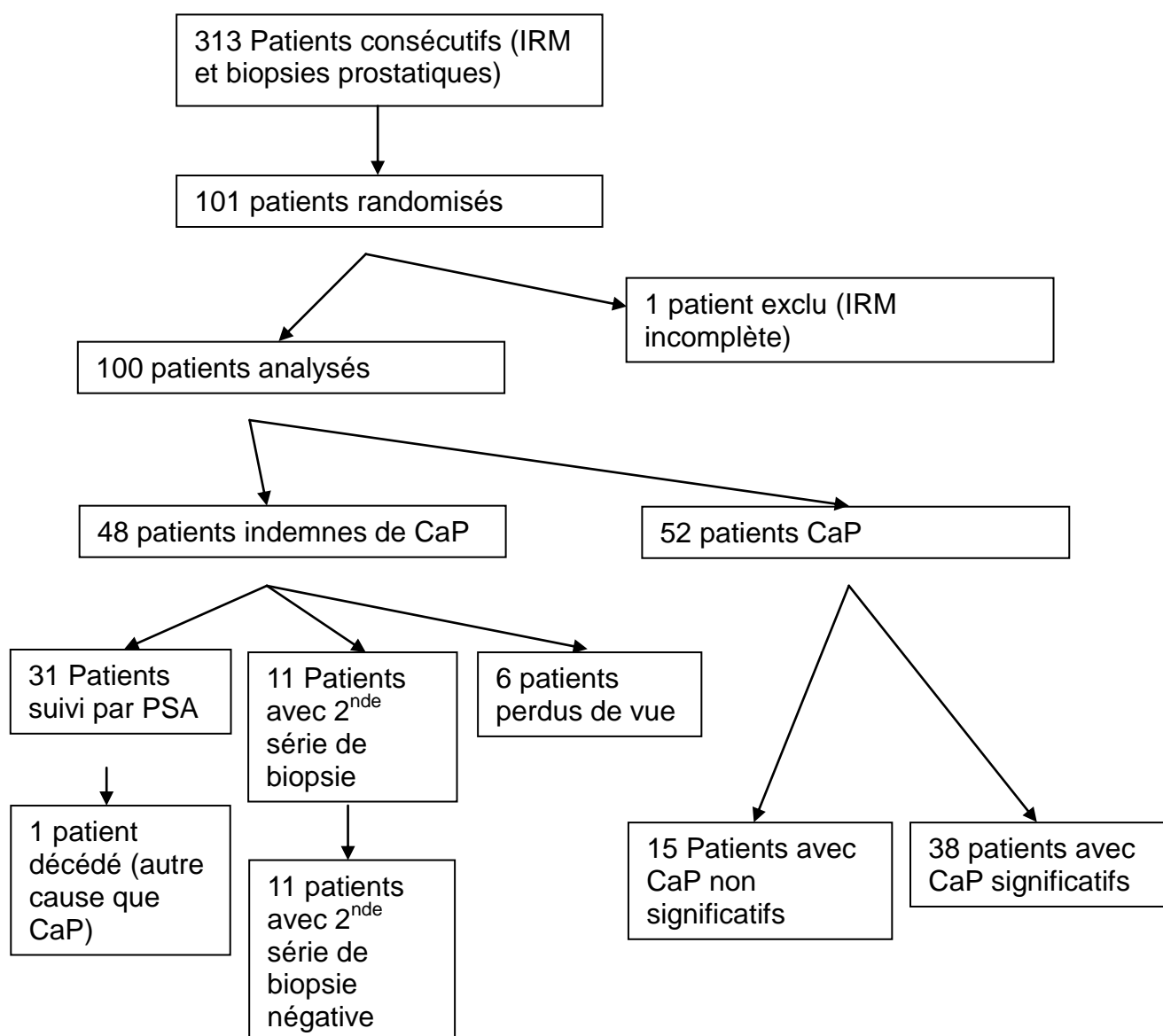
I. Population

Notre cohorte de 101 patients était de 63 ans \pm 7 ans (âge médian 62 ; extrême 45-81) et avait un taux sérique de PSA de 10.9 \pm 16.6 ng/mL (extrême 0.4-147). Un patient a été exclu en raison d'une IRM prostatique incomplète. Il s'agissait de la première série de biopsie prostatique sur 80 des 100 patients (80%), et 20 des 100 patients (20%) avaient déjà bénéficié de biopsie prostatique précédemment avec un résultat histologique négatif.

Parmi les 100 patients, 52 avaient un cancer de la prostate sur les biopsies et ce cancer était cliniquement significatif chez 38 patients (**Figure 17**).

Parmi les 52 patients ayant un cancer de la prostate, 26 patients ont bénéficié d'un traitement par prostatectomie radicale, 9 patients ont bénéficié d'une radiothérapie conformationnelle, cinq patients ont bénéficié d'une surveillance active, deux patients d'une hormonothérapie, un patient n'a pas bénéficié de traitement en raison de ses nombreuses comorbidités et 9 patients n'ont pas été traités dans notre centre. Parmi les 48 patients avec biopsies négatives, 11 ont bénéficié d'une seconde série de biopsie qui s'est révélé également négative. Les 37 autres patients ont été suivis cliniquement et par dosage sanguin de PSA ; 6 d'entre eux ont été perdus de vue, un patient est décédé d'une autre cause que le CaP.

Le délai entre l'examen IRM et la réalisation des biopsies étaient en moyenne de 3,4 jours (médiane 0 jour; extrêmes 0-116).

Figure 17: Flow Chart

II. Caractéristiques des lésions

Deux-cent quatorze lésions au total ont été décrites par les radiologues comprenant 141 lésions postérieures (65,9%) (**Figure 18**) et 73 lésions antérieures (34,1%) (**Figure 19**). Sur les 214 lésions décrites, 158 (73,8%) ont été prouvées sur les biopsies écho-guidées par voie trans-rectale et 37 (17,3%) lésions ont été prouvées par l'examen anatomo-pathologique de la pièce de prostatectomie. Parmi ces 37 dernières, seules 3 n'avaient pas été prouvées par les biopsies. Les

caractéristiques des différentes lésions décrites par les lecteurs sont reprises dans le **tableau 7**. Parmi les 159 lésions IRM biopsiées, 79 (49,7%) correspondaient à un cancer de la prostate dont 66 (41,5%) étaient cliniquement significatifs et 80 (50,3%) lésions IRM étaient négatives. La longueur moyenne des lésions IRM étaient de $13,28 \pm 6,51$ mm de diamètre maximal en axial, avec une différence significative ($p = 0,0154$) entre les lésions IRM positives pour le cancer de la prostate cliniquement significatif ($14,82 \pm 8,00$ mm) et les lésions IRM négatives ($11,89 \pm 5,87$ mm).

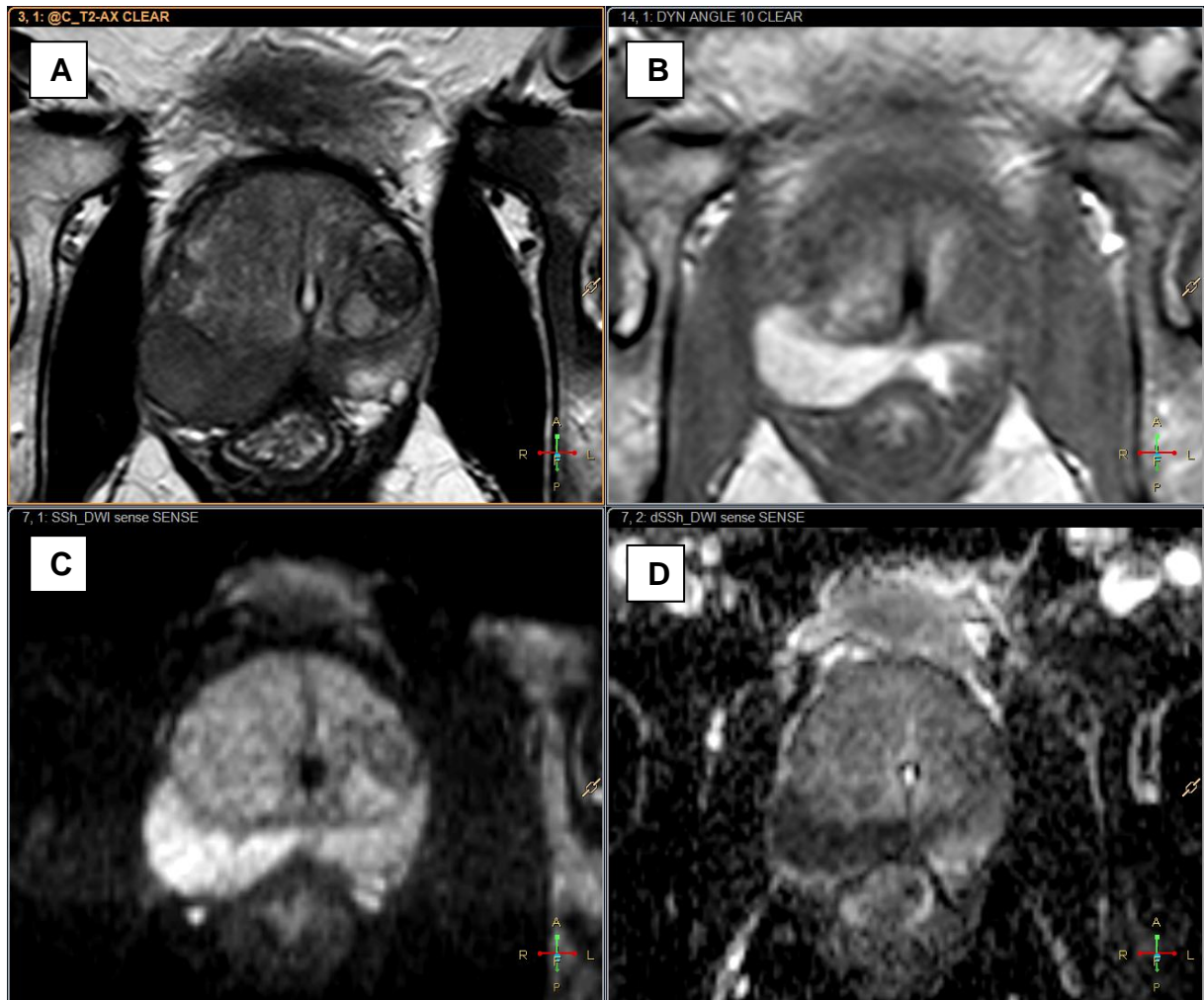
Tableau 7: Caractéristiques de lésions par lecteur

	L1	L2	L3	L4	L5	Total lecteurs
Toutes lésions	97	98	74	161	79	214
Antérieure	25	31	16	51	23	73
Postérieure	72	67	58	110	56	141
Taille moyenne (mm)	14.38 ± 7.10	13.3 ± 6.47	16.4 ± 9.32	13 ± 7	17 ± 8	14.82 ± 7.58
Lésion positive	52	52	48	59	44	80
Lésion négative	32	25	22	66	24	79
Lésion non biopsiée	13	21	4	36	11	55
Lésion positive CsCaP	49	45	43	53	40	66

III. Reproductibilité inter-observateur

Le nombre de lésion détecté par chaque lecteur est rapporté dans le **tableau 8**. Les concordances entre les lecteurs variaient entre 41,6% et 79,7%, avec un nombre de lésions décrites variant de 74 à 161.

Figure 18: Exemple de lésion postérieure mise en évidence par les cinq lecteurs avec un score Likert de 5/5, MLS de 13/13 et PI-RADS 2.0 de 5/5. Cette lésion ne pose aucun risque de sous-échantillonnage par les biopsies et correspondait à un CaP cliniquement significatif avec un score de Gleason de 4+4 = 8.



A: Séquence T2

B: Séquence de perfusion au temps précoce

C: Séquence de diffusion à haute valeur de b

D: Cartographie ADC

Tableau 8: Tableau croisé du nombre de lésion décrite par radiologue quelque soit leur caractéristique. Représentation du nombre de lésions significatives en fonction des scores

	L1	L2	L3	L4	L5
L1	97	60 (61,9%)	55 (56,7%)	72 (73,5%)	53 (54,6%)
L2		98	54 (55,1%)	98 (79,6%)	55 (56,1%)
L3			74	59 (79,7%)	47 (63,5%)
L4				161	67 (41,6%)
L5					79
Lésions vues uniquement par ce lecteur	12 (13,2%)	13 (14,3%)	6 (6,6%)	52 (57,1%)	8 (8,8%)
Lésions significatives en Likert ¹	79 (81,4%)	70 (71,4%)	70 (94,6%)	113 (70,2%)	78 (98,7%)
Lésions significatives en MLS ²	56 (57,7%)	55 (56,1%)	51 (68,9%)	54 (33,5%)	69 (87,3%)
Lésions significatives PI-RADS v2 ³	78 (80,4%)	64 (65,3%)	65 (87,8%)	114 (70,8%)	72 (91,1%)

1: Seuil de significativité du score Likert ≥ 3

2: Seuil de significativité du score MLS ≥ 8

3: Seuil de significativité du score PI-RADS v2 ≥ 3

Le **tableau 9** présente les différents scores Kappa représentant la corrélation inter-observateur dans la détection d'une lésion suspecte. Le score Likert a une reproductibilité inter-observateur pauvre à bonne selon les lecteurs avec des Kappa compris entre 0,245 et 0,627. Le score MLS a une reproductibilité inter-observateur modérée à bonne avec des Kappa compris entre 0,490 et 0,649. Le score PI-RADS 2.0 a une reproductibilité inter-observateur pauvre à modérée avec des scores Kappa compris entre 0,174 et 0,548. Les plus faibles reproductibilités inter-observateurs sont retrouvées entre les lecteurs expérimentés et les lecteurs novices particulièrement entre le lecteur 4 et les lecteurs 1, 2 et 3. Les meilleures

reproductibilités inter-observateurs sont observées entre les lecteurs expérimentés (couple L1-L3 et L2-L3).

La **figure 20** montre les disparités d'évaluation des critères sémiologiques objectifs des lésions entre les différents lecteurs.

Tableau 9: Scores Kappa de reproductibilité inter-observateur dans la détection des lésion prostatique avec un score considéré comme positif pour les échelles de lecture Likert (≥ 3), MLS (≥ 8) et PI-RADS 2.0 (≥ 3), avec leur intervalle de confiance à 95%

	Likert	MLS	PI-RADS 2.0
L1-L2	0,455 (0,322 ; 0,589)	0,526 (0,392 ; 0,660)	0,413 (0,280 ; 0,545)
L1-L3	0,627 (0,488 ; 0,766)	0,614 (0,480 ; 0,748)	0,467 (0,334 ; 0,599)
L1-L4	0,245 (0,117 ; 0,371)	0,511 (0,377 ; 0,645)	0,174 (0,047 ; 0,300)
L1-L5	0,386 (0,252 ; 0,520)	0,561 (0,429 ; 0,694)	0,385 (0,251 ; 0,518)
L2-L3	0,448 (0,314 ; 0,582)	0,649 (0,515 ; 0,783)	0,434 (0,300 ; 0,568)
L2-L4	0,257 (0,134 ; 0,380)	0,545 (0,411 ; 0,679)	0,290 (0,170 ; 0,409)
L2-L5	0,484 (0,351 ; 0,618)	0,503 (0,371 ; 0,635)	0,548 (0,415 ; 0,682)
L3-L4	0,275 (0,153 ; 0,399)	0,533 (0,399 ; 0,667)	0,262 (0,142 ; 0,382)
L3-L5	0,402 (0,268 ; 0,536)	0,541 (0,410 ; 0,672)	0,432 (0,298 ; 0,565)
L4-L5	0,328 (0,201 ; 0,455)	0,490 (0,358 ; 0,622)	0,378 (0,254 ; 0,501)
Moyenne	0,391	0,547	0,378

Figure 19: Exemple de lésion antérieure mise en évidence par les cinq lecteurs avec un score Likert 5/5, un score MLS de 13/13 et un score PI-RADS 2.0 de 5/5. Cette lésion peut passer totalement inaperçu sur les biopsies systématiques qui n'avaient retrouvé qu'un microfoyer de 0.9 mm avec un score de Gleason de 3+3=6. Les biopsies ciblées étaient positives sur 8 et 10 mm avec un score de Gleason de 4+3=7.

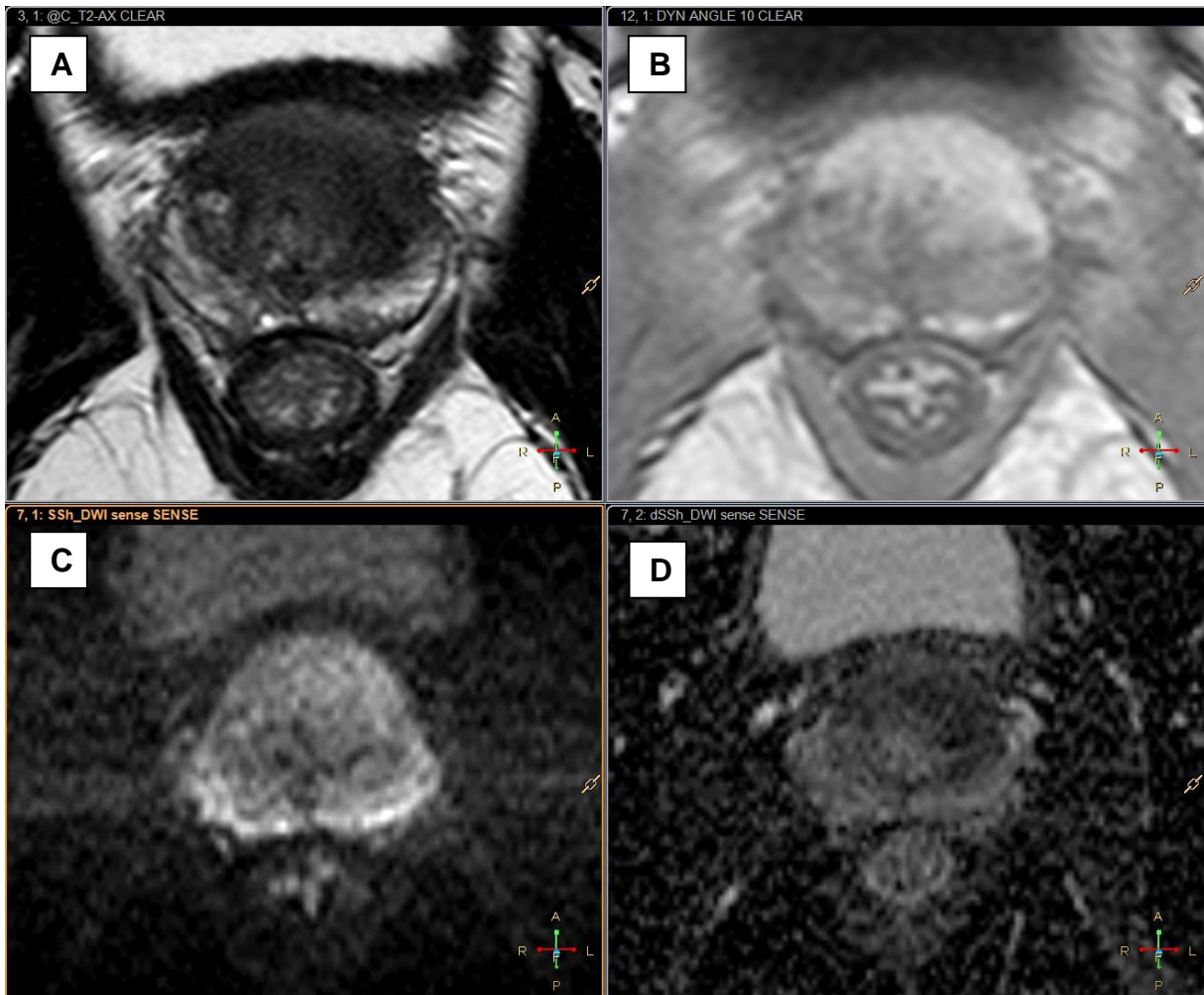
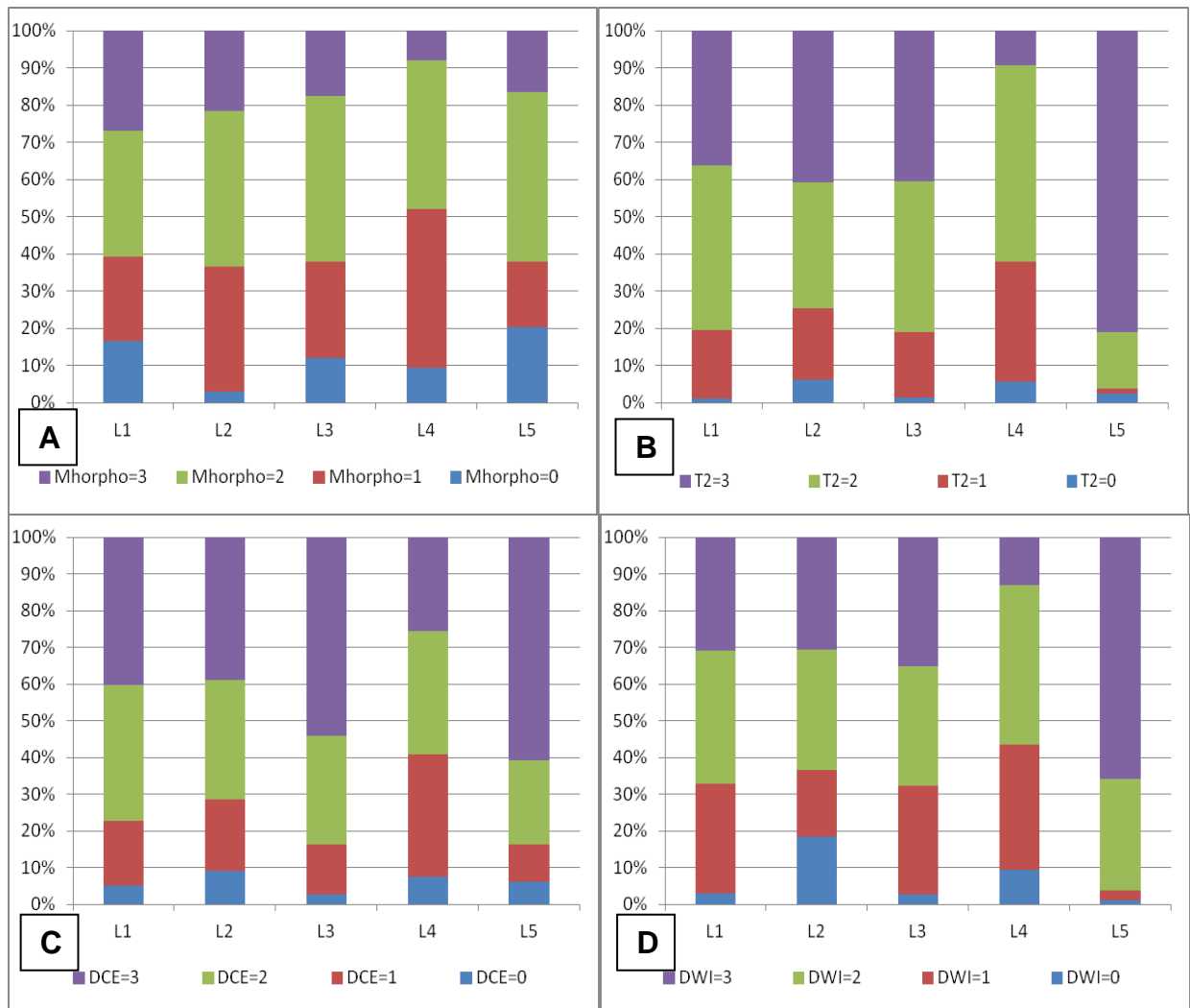


Figure 20: Répartition de l'évaluation des critères sémiologiques objectifs entre les différents lecteurs. On note que les lecteurs expérimentés (L1, L2 et L3) sont plutôt concordants et que le lecteur 5 évalue différemment les lésions.



A: Critère morphologique de la lésion

B: Critère signal T2

C: Critère signal diffusion

D: Critère signal perfusion.

IV. Performance des scores IRM

Les différentes aires sous la courbe ROC sont résumées dans trois tableaux (**tableau 10, 11 et 12**). Le tableau 10 présente la performance des scores dans la détection de tous les cancers de la prostate, qu'ils soient cliniquement significatifs ou non. Le tableau 11 reprend les différentes aires sous la courbe pour tous les cancers cliniquement significatifs. Le tableau 12 présente les aires sous la courbe ROC pour la détection des cancers cliniquement significatif de topographie postérieure (situés en ZP).

Tableau 10: Aire sous la courbe ROC des différents lecteurs pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0 dans la détection de **tous les cancers** avec leur intervalle de confiance à 95%.

	Likert	MLS	PI-RADS 2.0
Lecteur 1	0,74 (0,63-0,84)	0,78 (0,68-0,89)	0,79 (0,69-0,88)
Lecteur 2	0,63 (0,50-0,76)	0,60 (0,47-0,73)	0,49 (0,36-0,62)
Lecteur 3	0,74 (0,62-0,86)	0,77 (0,66-0,88)	0,65 (0,51-0,78)
Lecteur 4	0,79 (0,71-0,87)	0,76 (0,67-0,84)	0,65 (0,55-0,75)
Lecteur 5	0,66 (0,52-0,79)	0,65 (0,52-0,79)	0,53 (0,38-0,67)
Moyenne	0,71	0,71	0,62

Tableau 11: Aire sous la courbe ROC des différents lecteurs pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0 dans la détection **des cancers cliniquement significatifs**, avec leur intervalle de confiance à 95%.

	Likert	MLS	PI-RADS 2.0
Lecteur 1	0,73 (0,63-0,84)	0,76 (0,65-0,86)	0,78 (0,68-0,88)
Lecteur 2	0,72 (0,60-0,83)	0,72 (0,61-0,84)	0,62 (0,50-0,75)
Lecteur 3	0,79 (0,68-0,89)	0,83 (0,73-0,92)	0,72 (0,60-0,84)
Lecteur 4	0,80 (0,73-0,88)	0,79 (0,71-0,87)	0,67 (0,58-0,77)
Lecteur 5	0,66 (0,53-0,80)	0,65 (0,52-0,79)	0,52 (0,38-0,66)
Moyenne	0,74	0,75	0,66

Tableau 12: Aires sous la courbe ROC des différents lecteurs pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0 dans la détection des **cancers cliniquement significatifs de topographie postérieure**, avec leur intervalle de confiance à 95%.

	Likert	MLS	PI-RADS 2.0
Lecteur 1	0,73 (0,61 ; 0,84)	0,75 (0,64-0,87)	0,82 (0,72-0,91)
Lecteur 2	0,69 (0,56-0,82)	0,68 (0,55-0,81)	0,62 (0,49-0,76)
Lecteur 3	0,81 (0,69-0,92)	0,83 (0,73-0,93)	0,75 (0,63-0,88)
Lecteur 4	0,80 (0,72-0,88)	0,77 (0,68-0,87)	0,69 (0,59-0,80)
Lecteur 5	0,70 (0,56-0,83)	0,63 (0,48-0,77)	0,55 (0,40-0,71)
Moyenne	0,73	0,74	0,69

DISCUSSION

L'IRM-mp de la prostate prend une place de plus en plus importante dans la prise en charge du CaP, son utilisation non exclusivement réservée à des centres spécialisés nécessite l'évaluation de cette technique et de ses différentes méthodes de lectures proposées dans la littérature. Notre étude avait pour but d'évaluer la reproductibilité inter-observateur et la performance de l'IRM-mp selon trois échelles de lecture de l'examen: une dite "subjective" et deux autres dites "objectives". L'échelle LIKERT (subjective) correspondait à l'impression globale du radiologue après la lecture complète de l'examen pour chaque lésion dépistée, alors que les échelles MLS et PI-RADS v2 sont censées se baser sur des critères sémiologiques prédéfinis et communs à l'ensemble des lecteurs.

Reproductibilité des scores de suspicion de cancer

La reproductibilité inter-observateur de l'IRM-mp de la prostate a déjà été évaluée par le travail de Rosenkrantz et coll. (75), qui retrouvait des coefficients de corrélation élevé, situé entre 0,608 et 0,677 chez les lecteurs expérimentés pour la détection de lésions prostatiques pour les échelles de Likert et le score PI-RADS initial. Cependant, cette étude retrouve une concordance diagnostique modérée à pauvre entre les lecteurs expérimentés et le lecteur novice pour le score PI-RADS et modéré pour le score Likert. Notre étude s'est d'abord intéressée à la reproductibilité inter-observateur dans la détection des lésions quelque soit leurs caractéristiques (suspecte ou non suspecte) qui retrouve une grande disparité dans la concordance qui varie de 41,6% à 79,7% selon les lecteurs. Cependant, la reproductibilité de la détection des lésions est facilement biaisée par l'expérience des lecteurs: Un des lecteurs novice ne retient qu'un tiers (33,5%) des lésions décrites comme suspecte par le score MLS alors que les lecteurs expérimentés décrivent plus de la moitié des lésions comme suspecte avec ce même score. Concernant la reproductibilité de détection des lésions suspectes, celle-ci est forcément dépendante des scores de lecture puisqu'il faut pouvoir différencier si le lecteur a signaler une anomalie IRM

comme suspecte de CaP d'une anomalie probablement bénigne. Nos résultats varient en fonction des scores, avec une reproductibilité bonne à modérée pour le score MLS entre tous les lecteurs (Coefficient Kappa variant de 0,490 à 0,649). La reproductibilité reste robuste pour les scores Likert et PI-RADS v2, surtout entre les lecteurs expérimentés (Coefficient Kappa variant de 0,413 à 0,627) mais reste variable entre les lecteurs expérimentés et novices, ainsi qu'entre les lecteurs novices (Coefficient Kappa variant de 0,174 à 0,548). Nos résultats sont donc comparable à l'étude de Rosekrantz et coll. L'étude de Vaché et coll. (14) avait également réalisé une analyse de reproductibilité inter-observateur qui retrouve une meilleure concordance pour l'échelle Likert que pour les échelles objectives, cependant leurs coefficients de reproductibilité restaient modérés, comparable à notre étude, avec des kappa entre 0,470 et 0,524 pour l'échelle Likert, et entre 0,405 et 0,430 pour le score MLS. La reproductibilité inter-observateur variait également en fonction des scores puisqu'une meilleure reproductibilité était retrouvée avec le score MLS que pour les scores Likert et PI-RADS2.0. La récente étude de Renard-Penna et coll. (68) retrouve une meilleure reproductibilité inter-observateur avec des coefficients Kappa à 0.80 pour le score Likert et 0.73 pour le score PI-RADS, mais uniquement sur un échantillon de 50 examens relus par deux radiologues. Schimoller et coll. (13) ont également évalué la reproductibilité inter-observateur de l'IRM prostatique, mais uniquement sur la reproductibilité de l'établissement du score PI-RADS: les lésions étaient contourées à l'avance sur le système d'archivage avant la lecture des images. Ils retrouvaient une reproductibilité en bonne à moyenne pour l'ensemble des lésions évalué avec des coefficients Kappa entre 0.55 et 0.65. Nous n'avons pas testé la reproductibilité inter-observateur d'établissement des différents scores entre les lecteurs car nous avons considéré que la comparaison inter-observateur des lésions considérées comme suspecte par les scores prenait en compte l'établissement du score dans cette analyse. Nous n'avons pas testé la reproductibilité inter-observateur d'établissement des différents scores en fonction des lésions car notre analyse inter-observateur prenait en compte un seuil de significativité du score pour considérer l'anomalie IRM comme suspecte de CaP. Notre analyse de reproductibilité inter-observateur combinait alors la détection et la graduation lésionnelle entre les différents lecteurs.

Ces données de concordances sont bien entendues à interpréter en fonction du contexte de réalisation de l'examen: (a) l'étude de Rosenkrantz incluait

principalement des patients avec cancer de la prostate (63,6%), alors que notre étude excluait ces patients. (b) l'étude de Vaché n'incluait que des patients ayant bénéficié d'une de prostatectomie radicale alors que notre étude comportait 48 patients indemnes. (c) L'étude de Renard-Penna et coll. se rapproche plus de notre population avec l'inclusion uniquement de patient avant une première série de biopsie prostatique, cependant l'analyse n'a été réalisée que sur une sous-population. La reproductibilité inter-observateur de l'IRM-mp reste à interpréter en fonction de l'indication de l'examen: notre étude porte sur une population suspecte de CaP sur des critères clinico-biologiques, comportant 48 patients indemnes vis-à-vis du CaP après réalisation des biopsies. Cette situation se rapproche plus de la réalité clinique quotidienne alors que l'étude de Vaché n'incluait que des patients traités par prostatectomie radicale. L'étude de Rozenkrantz incluait principalement des patients avec CaP prouvé (63,6%). Enfin, l'étude de Renard-Penna et coll. se rapproche de notre population avec l'inclusion uniquement de patient avant la réalisation d'une première série de biopsie (80% de nos patients),

L'étude de Rosenkrantz mettait également en évidence une plus faible concordance dans l'évaluation de la zone de transition. Nous n'avons pas analysé la reproductibilité du scoring en fonction de ce paramètre dans notre étude en raison du faible effectif des lésions bénéficiant d'une preuve anatomo-pathologique (18 lésions).

Performance des scores

Notre étude est la seule à ce jour, à notre connaissance, à tester les possibilités de l'IRM-mp dans la détection du CaP avec 5 lecteurs d'expérience différente. De plus, notre étude porte sur une population encore indemne de CaP, rarement sélectionné dans les études qui ne précisent pas toujours le statut de leurs patients. Effectivement, en 2013, de Rooij et coll. (76) ont publié une méta-analyse reprenant les différentes données de la littérature disponibles sur les capacités de l'IRM multiparamétrique dans la détection du CaP. Sur 10 166 études, seuls 7 utilisaient les 3 séquences (T2, diffusion et perfusion) en comparaison aux résultats histologiques. Les sept études comportaient deux lecteurs sauf une qui en avait 3. Parmi ces études, celle de Vilanova et coll. (77) s'approche le plus de notre population car elle n'a inclut que des patients n'ayant pas bénéficié de biopsies prostatiques préalables. La performance de l'IRM était évaluée à partir d'un score de

lecture propre à l'étude (de type PI-RADS v1 modifié étant donné sa publication antérieure aux recommandations ESUR) qui retrouve une ASC de 0,859 avec un protocole d'IRM-mp similaire à notre étude. Cette performance supérieure à nos résultats peut s'expliquer par une lecture consensuelle des examens par 3 radiologues pouvant être considérés comme sénior puisqu'il avait au moins 6 ans d'expérience chacun. Parmi les six autres études incluses, deux études n'incluent que des patients avec CaP prouvé et candidat à une prostatectomie radicale. Les quatre autres études ne précisent pas le statut des patients vis-à-vis du diagnostic de CaP, et leur critère d'inclusion ne précise qu'une élévation du PSA. Il faut également prendre en considération les échelles de lecture de l'IRM qui diffèrent selon les auteurs, utilisant des scores de type PI-RADS v1.0, PI-RADS v1.0 modifié, de type Likert, mais aussi binaire, responsable d'un biais dans la comparaison de la performance de l'IRM-mp. Cette performance légèrement inférieure de notre étude se retrouve également dans l'évaluation des ASC des différents scores comparativement aux résultats présentés par Vaché et coll. (ASC variant de 0,81 à 0,88 pour le score Likert) ainsi que Renard-Penna et coll. (ASC de 0,89 à 0,91 pour le score Likert).

Notre étude retrouve une bonne performance des différents scores dans la détection des lésions prostatiques cliniquement significatives sur une population suspecte de néoplasie prostatique, principalement avec les lecteurs expérimentés qui obtiennent des ASC variant de 0,72 à 0,79 pour l'échelle Likert et de 0,72 à 0,83 pour l'échelle MLS. Les résultats sur l'échelle PI-RADS v2 sont plus variables chez ces lecteurs, variant de 0,62 à 0,78. Cette variabilité est probablement expliquée par les résultats du lecteur 2 dont les ASC du score PI-RADS v2 sont toujours inférieurs aux autres scores. Il semble difficile de trouver une explication rationnelle à cette différence car la cotation des paramètres sémiologiques du lecteur 2 est globalement superposable aux autres lecteurs (**Figure 21**).

A propos du score PiRADS v2.0

L'évaluation du score PI-RADS v2.0, récemment proposé au RSNA 2014, à l'aide de nos critères sémiologiques semble moins reproductible que le score MLS avec une moyenne des coefficients kappa de 0,378 (contre 0,547 pour le MLS et 0,391 pour le Likert subjectif). Sa performance dans la détection des CaP, que ce soit pour tous les cancers, pour les cancers cliniquement significatifs ou pour les cancers

significatifs postérieurs semble moins performante que celle des deux autres scores (excepté pour un des lecteurs expérimentés). Paradoxalement, le lecteur 2, plus expérimenté que le lecteur 1, obtient une ASC inférieure à 0,5 avec ce score. Ce score semble peu efficient au vu des résultats du lecteur 5 qui n'obtient pas d'ASC supérieure à 0,55. Cette performance inférieure est probablement due à une reproductibilité médiocre du lecteur 5 dans l'établissement des scores (**Figure 21**).

Comparaison des différentes échelles

Bien que nous n'ayons pas comparé statistiquement les différentes ASC des scores testés, on note des différences de performances des scores entre les différents lecteurs. Tout d'abord, le score Likert semble être le plus performant chez les lecteurs novices dans la détection des CaP, qu'ils soient cliniquement significatifs ou non. Cette différence semble marquée entre le score Likert et le score PI-RADS v2 et moins marquée entre le score Likert et le score MLS.

Pour les lecteurs expérimentés, quel que soit le critère choisi (CaP, CaP cliniquement significatif ou CaP postérieur cliniquement significatif) il semble correspondre un score plus performant différent par lecteur :

- a) le lecteur 1 est plus performant avec le score PI-RADS v2 même si la performance des autres scores reste très proche.
- b) Le lecteur 2 est plus performant avec le score Likert. Les résultats du score MLS sont très proche des résultats du score Likert mais les résultats du score PI-RADS v2 sont moins concordants.
- c) Le lecteur 3 est plus performant avec le score MLS avec des résultats assez concordants et proches pour les scores Likert et PI-RADS v2.

Au total, le score MLS présente une moyenne des ASC entre les différents lecteurs plus élevée que les autres scores, avec des résultats à peu près similaire pour le score Likert. Le score PI-RADS v2 ne semble pas se démarquer des autres scores.

Limites de notre étude

Notre étude présente plusieurs limites:

- 1) il s'agit d'une étude mono-centrique, avec les 5 lecteurs du même centre qui peuvent avoir tendance à décrire les lésions de la même

manière. Nous avons retrouvé de forte disparité en détection probablement en raison d'un lecteur qui a décrit presque le double de lésions comparativement aux autres lecteurs. Il existait également une disparité dans la cotation des critères sémiologiques objectifs, notamment pour un lecteur (**Figure 21**)

- 2) Les critères sémiologiques choisis pour calculer les scores objectifs étaient plus adaptés au calcul du score MLS qu'à l'établissement du score PI-RADS v2.0, car ils ne reprenaient pas directement l'annexe décrite lors du RSNA 2014. Ceci a pu induire un biais sur les résultats de ce dernier.
- 3) Enfin, nous n'avons pas comparé les scores avec le score PI-RADS v1.0 proposé par l'ESUR en 2012, bien que celui-ci ait été validé par plusieurs travaux de la littérature pour la caractérisation des lésions prostatiques (5-13). Nous avons effectivement débuté ce travail avant la publication de ce score et les données recueillies ne permettaient pas le calcul du score car il nécessite un post-traitement de la séquence de perfusion avec l'établissement de courbe de rehaussement que nous n'avons pas pris en compte dans ce travail.

CONCLUSION

L'utilisation de l'IRM-mp de la prostate chez les patients suspects de néoplasie prostatique sur des critères clinico-biologiques permet d'identifier avec précision le cancer de la prostate, que ce soit avec des scores dits « subjectifs » comme le Likert ou avec des scores dits « objectifs » comme le MLS ou PI-RADS v2. La performance de ces scores est meilleure chez les lecteurs expérimentés et pour les scores Likert et MLS. Notre étude retrouve une reproductibilité inter-observateur modérée à bonne chez les lecteurs expérimentés soulignant la nécessité d'une formation pour une lecture optimale de ces examens. Le score MLS semble le plus reproductible, même pour les lecteurs novices soulignant l'utilité de critères sémiologiques « objectifs » pour standardiser l'interprétation des lésions.

Le score PI-RADS v2 récemment proposé ne semble pas plus efficient dans la détection des lésions cliniquement significatives, ni plus reproductible entre utilisateurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2012;62(4):220-41.
2. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, Nolley R, Hemenez M, Downs J. The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years? *The Journal of urology*. 2004;172(4 Pt 1):1297-301.
3. Lemaitre L, Rouviere O, Penna-Renard R, Villers A, Puech P. [MRI and prostate cancer: a paradigm shift]. *Journal de radiologie*. 2008;89(9 Pt 1):1053-64.
4. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, et al. ESUR prostate MR guidelines 2012. *European radiology*. 2012;22(4):746-57.
5. Hamoen EH, de Rooij M, Witjes JA, Barentsz JO, Rovers MM. Use of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) for Prostate Cancer Detection with Multiparametric Magnetic Resonance Imaging: A Diagnostic Meta-analysis. *European urology*. 2014.
6. Baur AD, Maxeiner A, Franiel T, Kilic E, Huppertz A, Schwenke C, et al. Evaluation of the prostate imaging reporting and data system for the detection of prostate cancer by the results of targeted biopsy of the prostate. *Investigative radiology*. 2014;49(6):411-20.
7. Fiard G, Hohn N, Descotes JL, Rambeaud JJ, Troccaz J, Long JA. Targeted MRI-guided prostate biopsies for the detection of prostate cancer: initial clinical experience with real-time 3-dimensional transrectal ultrasound guidance and magnetic resonance/transrectal ultrasound image fusion. *Urology*. 2013;81(6):1372-8
8. Junker D, Schafer G, Edlinger M, Kremser C, Bektic J, Horninger W, et al. Evaluation of the PI-RADS scoring system for classifying mpMRI findings in men with suspicion of prostate cancer. *BioMed research international*. 2013;2013:252939.
9. Portalez D, Mozer P, Cornud F, Renard-Penna R, Misrai V, Thoulouzan M, et al. Validation of the European Society of Urogenital Radiology scoring system for prostate cancer diagnosis on multiparametric magnetic resonance imaging in a cohort of repeat biopsy patients. *European urology*. 2012;62(6):986-96.

10. Quentin M, Schimmoller L, Arsov C, Rabenalt R, Antoch G, Albers P, et al. 3-T in-bore MR-guided prostate biopsy based on a scoring system for target lesions characterization. *Acta radiologica*. 2013;54(10):1224-9.
11. Roethke MC, Kuru TH, Schultze S, Tichy D, Kopp-Schneider A, Fenchel M, et al. Evaluation of the ESUR PI-RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *European radiology*. 2014;24(2):344-52.
12. Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, Hindman N, Deng FM, Babb JS, et al. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*. 2013;269(2):482-92.
13. Schimmoller L, Quentin M, Arsov C, Lanzman RS, Hiester A, Rabenalt R, et al. Inter-reader agreement of the ESUR score for prostate MRI using in-bore MRI-guided biopsies as the reference standard. *European radiology*. 2013;23(11):3185-90.
14. Vache T, Bratan F, Mege-Lechevallier F, Roche S, Rabilloud M, Rouviere O. Characterization of prostate lesions as benign or malignant at multiparametric MR imaging: comparison of three scoring systems in patients treated with radical prostatectomy. *Radiology*. 2014;272(2):446-55.
15. Institut National du Cancer I. Epidémiologie du cancer de la prostate en France métropolitaine - Incidence et mortalité. <http://lesdonneese-cancerfr/les-fiches-de-synthese/1-types-cancer/10-cancer-prostate/15-epidemiologie-du-cancer-de-la-prostate-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalitehtml>. 2014.
16. Binder-Foucard F BA, Delafosse P, Remontet L, Woronoff AS, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 - Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire. 2013;122 p.
17. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *The American journal of surgical pathology*. 1988;12(12):897-906.
18. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Freiha FS, Stamey TA. Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *The Journal of urology*. 1989;141(5):1091-4; discussion 3-4.
19. Haffner J, Potiron E, Bouye S, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, et al. Peripheral

zone prostate cancers: location and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*. 2009;69(3):276-82.

20. Bouye S, Potiron E, Puech P, Leroy X, Lemaitre L, Villers A. Transition zone and anterior stromal prostate cancers: zone of origin and intraprostatic patterns of spread at histopathology. *The Prostate*. 2009;69(1):105-13.

21. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Capsular penetration in prostate cancer. Significance for natural history and treatment. *The American journal of surgical pathology*. 1990;14(3):240-7.

22. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Nolley R. Prognostic factors for multifocal prostate cancer in radical prostatectomy specimens: lack of significance of secondary cancers. *The Journal of urology*. 2003;170(2 Pt 1):459-63.

23. Salomon L, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Fromont G, Hennequin C, et al. [CCAFU Recommendations 2013: Prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2013;23 Suppl 2:S69-101.

24. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. Findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*. 1991;67(12):2949-58.

25. Salomon L, Azria D, Bastide C, Beuzeboc P, Cormier L, Cornud F, et al. [Recommendations Onco-Urology 2010: Prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association francaise d'urologie et de la Societe francaise d'urologie*. 2010;20 Suppl 4:S217-51.

26. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *European urology*. 2005;48(3):386-99; discussion 98-9.

27. Mikolajczyk SD, Marker KM, Millar LS, Kumar A, Saedi MS, Payne JK, et al. A truncated precursor form of prostate-specific antigen is a more specific serum marker of prostate cancer. *Cancer research*. 2001;61(18):6958-63.

28. Sokoll LJ, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, et al. [-2]proenzyme prostate specific antigen for prostate cancer detection: a national cancer institute early detection research network validation study. *The Journal of urology*. 2008;180(2):539-43; discussion 43.

29. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, et al.

Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *European urology*. 2010;57(6):921-7.

30. Auprich M, Augustin H, Budaus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, et al. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU international*. 2012;109(11):1627-35.

31. Puech P, Rouviere O, Renard-Penna R, Villers A, Devos P, Colombel M, et al. Prostate cancer diagnosis: multiparametric MR-targeted biopsy with cognitive and transrectal US-MR fusion guidance versus systematic biopsy--prospective multicenter study. *Radiology*. 2013;268(2):461-9.

32. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr., Amin MB, Egevad LL, Committee IG. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *The American journal of surgical pathology*. 2005;29(9):1228-42.

33. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *Jama*. 1998;280(11):975-80.

34. Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Stamey TA. Serum prostate-specific antigen and the biologic progression of prostate cancer. *Urology*. 1995;46(1):65-70.

35. Briganti A, Suardi N, Gallina A, Abdollah F, Novara G, Ficarra V, et al. Predicting the risk of bone metastasis in prostate cancer. *Cancer treatment reviews*. 2014;40(1):3-11.

36. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Weinstein M, Tomaszewski JE, Schultz D, et al. Predicting prostate specific antigen outcome preoperatively in the prostate specific antigen era. *The Journal of urology*. 2001;166(6):2185-8.

37. Sanda MG, Dunn RL, Michalski J, Sandler HM, Northouse L, Hembroff L, et al. Quality of life and satisfaction with outcome among prostate-cancer survivors. *The New England journal of medicine*. 2008;358(12):1250-61.

38. Ficarra V, Borghesi M, Suardi N, De Naeyer G, Novara G, Schatteman P, et al. Long-term evaluation of survival, continence and potency (SCP) outcomes after robot-assisted radical prostatectomy (RARP). *BJU international*. 2013;112(3):338-45.

39. Tosoian JJ, Trock BJ, Landis P, Feng Z, Epstein JI, Partin AW, et al. Active

- surveillance program for prostate cancer: an update of the Johns Hopkins experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(16):2185-90.
40. Klotz L, Zhang L, Lam A, Nam R, Mamedov A, Loblaw A. Clinical results of long-term follow-up of a large, active surveillance cohort with localized prostate cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(1):126-31.
41. Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer*. 2008;112(12):2664-70.
42. Soloway MS, Soloway CT, Eldefrawy A, Acosta K, Kava B, Manoharan M. Careful selection and close monitoring of low-risk prostate cancer patients on active surveillance minimizes the need for treatment. *European urology*. 2010;58(6):831-5.
43. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *European urology*. 2013;64(6):981-7.
44. Eggener SE, Mueller A, Berglund RK, Ayyathurai R, Soloway C, Soloway MS, et al. A multi-institutional evaluation of active surveillance for low risk prostate cancer. *The Journal of urology*. 2013;189(1 Suppl):S19-25; discussion S.
45. Bul M, Zhu X, Valdagni R, Pickles T, Kakehi Y, Rannikko A, et al. Active surveillance for low-risk prostate cancer worldwide: the PRIAS study. *European urology*. 2013;63(4):597-603.
46. Staerman F, Peyromaure M, Irani J, Gaschignard N, Mottet N, Soulie M, et al. [Active surveillance for localized prostate cancer]. *Progres en urologie : journal de l'Association française d'urologie et de la Société française d'urologie*. 2011;21(7):448-54.
47. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *The New England journal of medicine*. 2012;366(11):981-90.
48. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012;104(2):125-32.
49. Moyer VA, Force USPST. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive

- Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*. 2012;157(2):120-34.
50. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet*. 2014;384(9959):2027-35.
51. Steyn JH, Smith FW. Nuclear magnetic resonance imaging of the prostate. *British journal of urology*. 1982;54(6):726-8.
52. Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, et al. Carcinoma of the prostate gland: MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal--pelvic phased-array coils. *Radiology*. 1994;193(3):703-9.
53. Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *European radiology*. 2002;12(9):2294-302.
54. Futterer JJ, Engelbrecht MR, Jager GJ, Hartman RP, King BF, Hulsbergen-Van de Kaa CA, et al. Prostate cancer: comparison of local staging accuracy of pelvic phased-array coil alone versus integrated endorectal-pelvic phased-array coils. Local staging accuracy of prostate cancer using endorectal coil MR imaging. *European radiology*. 2007;17(4):1055-65.
55. Kim BS, Kim TH, Kwon TG, Yoo ES. Comparison of pelvic phased-array versus endorectal coil magnetic resonance imaging at 3 Tesla for local staging of prostate cancer. *Yonsei medical journal*. 2012;53(3):550-6.
56. Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI*. 2007;25(1):146-52.
57. Kumar V, Jagannathan NR, Kumar R, Thulkar S, Gupta SD, Dwivedi SN, et al. Apparent diffusion coefficient of the prostate in men prior to biopsy: determination of a cut-off value to predict malignancy of the peripheral zone. *NMR in biomedicine*. 2007;20(5):505-11.
58. Reinsberg SA, Payne GS, Riches SF, Ashley S, Brewster JM, Morgan VA, et al. Combined use of diffusion-weighted MRI and ¹H MR spectroscopy to increase accuracy in prostate cancer detection. *AJR American journal of roentgenology*. 2007;188(1):91-8.

59. Rouviere O, Raudrant A, Ecochard R, Colin-Pangaud C, Pasquiou C, Bouvier R, et al. Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *European radiology*. 2003;13(5):931-42.
60. Villers A, Puech P, Mouton D, Leroy X, Ballereau C, Lemaitre L. Dynamic contrast enhanced, pelvic phased array magnetic resonance imaging of localized prostate cancer for predicting tumor volume: correlation with radical prostatectomy findings. *The Journal of urology*. 2006;176(6 Pt 1):2432-7.
61. Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, Veltman J, Huisman HJ, Vos P, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology*. 2006;241(2):449-58.
62. Kurhanewicz J, Vigneron DB, Males RG, Swanson MG, Yu KK, Hricak H. The prostate: MR imaging and spectroscopy. Present and future. *Radiologic clinics of North America*. 2000;38(1):115-38, viii-ix.
63. Scheidler J, Hricak H, Vigneron DB, Yu KK, Sokolov DL, Huang LR, et al. Prostate cancer: localization with three-dimensional proton MR spectroscopic imaging--clinicopathologic study. *Radiology*. 1999;213(2):473-80.
64. Haffner J, Lemaitre L, Puech P, Haber GP, Leroy X, Jones JS, et al. Role of magnetic resonance imaging before initial biopsy: comparison of magnetic resonance imaging-targeted and systematic biopsy for significant prostate cancer detection. *BJU international*. 2011;108(8 Pt 2):E171-8.
65. George AK, Pinto PA, Rais-Bahrami S. Multiparametric MRI in the PSA screening era. *BioMed research international*. 2014;2014:465816.
66. Willis SR, Ahmed HU, Moore CM, Donaldson I, Emberton M, Miners AH, et al. Multiparametric MRI followed by targeted prostate biopsy for men with suspected prostate cancer: a clinical decision analysis. *BMJ open*. 2014;4(6):e004895.
67. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, et al. Optimization of prostate biopsy: the role of magnetic resonance imaging targeted biopsy in detection, localization and risk assessment. *The Journal of urology*. 2014;192(3):648-58.
68. Renard-Penna R, Mozer P, Cornud F, Barry-Delongchamps N, Bruguiere E, Portalez D, et al. Prostate Imaging Reporting and Data System and Likert Scoring System: Multiparametric MR Imaging Validation Study to Screen Patients for Initial Biopsy. *Radiology*. 2015:140184.
69. Marliere F, Puech P, Benkirane A, Villers A, Lemaitre L, Leroy X, et al. The role

- of MRI-targeted and confirmatory biopsies for cancer upstaging at selection in patients considered for active surveillance for clinically low-risk prostate cancer. *World journal of urology*. 2014;32(4):951-8.
70. Likert R. A technique for the measurement of attitudes. *Arch Psychol*. 1932;140:1-55.
71. Mueller-Lisse U, Mueller-Lisse U, Scheidler J, Klein G, Reiser M. Reproducibility of image interpretation in MRI of the prostate: application of the sextant framework by two different radiologists. *European radiology*. 2005;15(9):1826-33.
72. Nogueira L, Wang L, Fine SW, Pinochet R, Kurta JM, Katz D, et al. Focal treatment or observation of prostate cancer: pretreatment accuracy of transrectal ultrasound biopsy and T2-weighted MRI. *Urology*. 2010;75(2):472-7.
73. Arumainayagam N, Kumar S, Ahmed HU, Moore CM, Payne H, Freeman A, et al. Accuracy of multiparametric magnetic resonance imaging in detecting recurrent prostate cancer after radiotherapy. *BJU international*. 2010;106(7):991-7.
74. Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, Swanson MG, Qayyum A, Weinberg V, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology*. 2004;233(3):701-8.
75. Rosenkrantz AB, Lim RP, Haghghi M, Somberg MB, Babb JS, Taneja SS. Comparison of interreader reproducibility of the prostate imaging reporting and data system and likert scales for evaluation of multiparametric prostate MRI. *AJR American journal of roentgenology*. 2013;201(4):W612-8.
76. de Rooij M, Hamoen EH, Futterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM. Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection: a meta-analysis. *AJR American journal of roentgenology*. 2014;202(2):343-51.
77. Vilanova JC, Barcelo-Vidal C, Comet J, Boada M, Barcelo J, Ferrer J, et al. Usefulness of prebiopsy multifunctional and morphologic MRI combined with free-to-total prostate-specific antigen ratio in the detection of prostate cancer. *AJR American journal of roentgenology*. 2011;196(6):W715-22.

ANNEXES

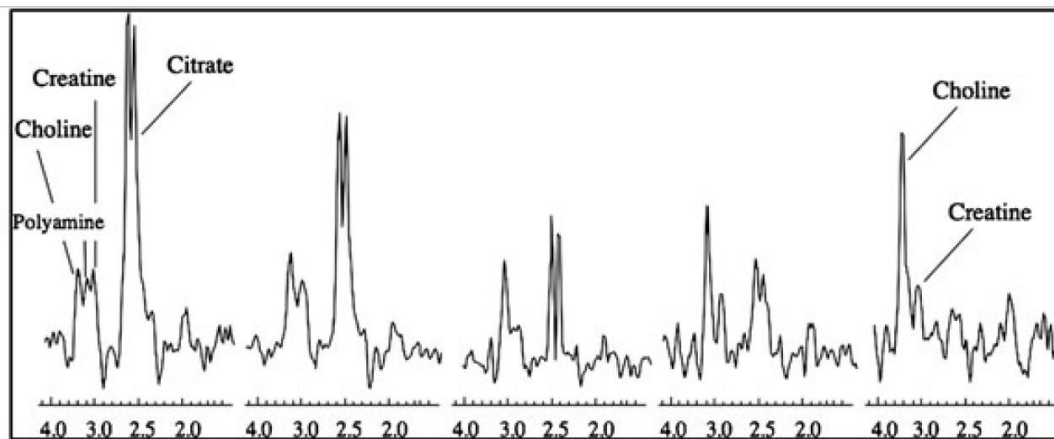
Annexe 1: Classification TNM pour le cancer de la prostate.

Stade		Définition	
T	T0	Tumeur primitive non retrouvée	
	T1	T1 = Tumeur ni palpable au toucher rectal (TR), ni visible en imagerie	
		T1a	Tumeur occupant moins de 5 % du tissu réséqué avec un score de Gleason < 7 ou absence de grade 4 ou 5
		T1b	Tumeur occupant plus de 5 % du tissu réséqué ou un score de Gleason > 7 ou présence de grade 4 ou 5
		T1c	Tumeur découverte sur une biopsie prostatique en raison d'une élévation de la valeur des PSA
	T2	T2 = Tumeur limitée à la prostate	
		T2a	Tumeur atteignant la moitié d'un lobe ou moins
		T2b	Tumeur atteignant plus de la moitié d'un lobe mais sans atteindre les 2 lobes
		T2c	Tumeur atteignant les 2 lobes
	T3	T3 = Extension au- delà de la capsule	
		T3a	Extension extra- capsulaire uni- ou bilatérale
		T3b	Extension aux vésicules séminales uni- ou bilatérale
	T4	Tumeur fixée ou atteignant d'autres structures que les vésicules séminales (sphincter externe, rectum, muscles releveurs de l'anus ou la paroi pelvienne)	
	N	N0	Absence de métastase ganglionnaire régionale
N1		Atteinte ganglionnaire régionale	
M	Mx	Métastases à distance non évaluées	
	M0	Absence de métastase à distance	
	M1	Métastases à distance	
		M1a	Atteinte des ganglions non régionaux
		M1b	Atteinte osseuse
M1c		Autres sites avec ou sans atteinte osseuse	

Annexe 2: Score PI-RADS

Score	Critères
A1: Imagerie pondérée T2 de la zone périphérique (ZP)	
1	Hypersignal uniforme
2	Lésion linéaire, de forme triangulaire, ou en carte de géographie en hyposignal modéré, généralement mal limitée.
3	Lésion intermédiaire ne rentrant pas dans les catégories 1/2 ou 4/5.
4	Masse ou focus en hyposignal confiné à la prostate
5	Lésion en hyposignal avec extension extra-capsulaire/comportement agressif ou avec un effet de masse sur la capsule ou avec un large (>1.5 cm) contact avec la capsule
A2: Imagerie pondérée T2 de la zone de transition (ZT)	
1	Lésion adénomateuse hétérogène de la ZT avec des marges bien définies
2	Zone en hyposignal plus homogène, bien limité, évoquant une HBP
3	Lésion intermédiaire ne rentrant pas dans les catégories 1/2 ou 4/5.
4	Zone en hyposignal plus homogène, aux contours flous
5	Identique au 4, avec atteinte du SFMA ou de la corne antérieure de la ZP, généralement à forme lenticulaire ou en goutte d'eau.
B. Imagerie de diffusion	
1	Absence de restriction de la diffusion sur la cartographie ADC comparativement au tissu sain. Pas d'hypersignal sur l'image à $b \geq 800$.
2	Anomalie diffuse en hypersignal $b \geq 800$ avec restriction, sans lésion focale, ni lésion linéaire, triangulaire
3	Image intermédiaire non catégorisé en 1/2 ou 4/5
4	Zone focale de restriction de la diffusion sur la cartographie ADC mais en iso-signal sur l'imagerie à haute valeur de $b (\geq 800)$
5	Zone focale ou masse en hyper signal sur l'image à haute valeur de $b (\geq 800)$ et avec restriction de la diffusion sur la cartographie ADC
C. Imagerie de perfusion prostatique (DCE-MRI)	
1	Courbe de rehaussement de type 1
2	Courbe de rehaussement de type 2
3	Courbe de rehaussement de type 3
+1	Lésion avec rehaussement focal de type 2/3
+1	Lésion asymétrique ou à localisation péjorative avec un rehaussement de type 2/3

D1. Analyse quantitative sur l'imagerie de spectroscopie à 1.5 T



Choline + Creatine/Citrate Ratios for the Different Tissues in the Prostate on a 5-Point Scale

Rating	Peripheral Zone	Central Gland
1. Definitely benign tissue	≤ 0.44	≤ 0.52
2. Probably benign tissue	0.44–0.58	0.52–0.66
3. Possible malignant tissue	0.58–0.72	0.66–0.80
4. Probably malignant tissue	0.72–0.86	0.80–0.94
5. Definitely malignant tissue	> 0.86	> 0.94

D2. Analyse qualitative de l'imagerie de spectroscopie

1	Pic de citrate est deux fois supérieur au pic de choline
2	Pic de citrate est supérieur au pic de choline, mais < 2
3	Pic de citrate est équivalent au pic de choline
4	Pic de choline est supérieur au pic de citrate, mais < 2
5	Pic de choline est deux fois supérieur au pic de citrate

Annexe 3: Score PI-RADS 2.0

Valeur du score sur la séquence de diffusion (zone périphérique ou de transition)	
1	Pas d'anomalie sur la carte ADC et l'imagerie à haute valeur de b
2	Hyposignal indistincte sur la carte ADC
3	Hyposignal focal modéré sur la carte ADC associé à un isosignal ou faible hypersignal sur l'imagerie à haute valeur de b
4	Hyposignal focal marqué sur la carte ADC associé à un hypersignal marqué sur l'imagerie à haute valeur de b avec une taille < 15 mm dans son plus grand diamètre
5	Idem que 4 mais avec une taille \geq 15 mm dans son plus grand diamètre ou la présence d'une extension extra-prostatique
Valeur du score sur la séquence pondérée en T2 (zone de transition)	
1	Signal intermédiaire et homogène (normal)
2	Hyposignal circonscrit ou hétérogène, encapsulé dans un nodule
3	Signal hétérogène avec bords mal définis. Images ne remplissant pas les critères 1/2 ou 4/5
4	Hyposignal modéré, lenticulaire ou non circonscrit avec un plus grand diamètre < 15 mm
5	Idem que 4 mais un plus grand diamètre \geq 15 mm ou une extension extra-prostatique
Valeur du score sur la séquence de perfusion (DCE-MRI)	
(-)	<p>Pas de rehaussement précoce,</p> <p>Ou rehaussement diffus ne correspondant pas à une lésion focale en T2 et/ou diffusion</p> <p>Ou rehaussement focal correspondant à une lésion ayant les caractéristiques d'hypertrophie adénomateuse de prostate sur la séquence T2</p>
(+)	<p>Rehaussement focal et:</p> <ul style="list-style-type: none"> - précoce ou contemporain du rehaussement du tissu prostatique sain - correspondant à une lésion suspecte sur les séquences T2 et/ou DWI

Annexe 4: Score MLS

Etude morphologique		No. de points		
Zone périphérique				
"Plage" ou bande perpendiculaire		0		
Bande non perpendiculaire à la surface ou lésion triangulaire bien limitée		1		
Lésion nodulaire		2		
Effet de masse sur la capsule ou extension à la TZ		3		
Zone de transition				
Forme parfaitement sphérique		0		
Forme non sphérique		1		
Forme lenticulaire à contours flous		2		
Effet de masse ou extension à la ZP		3		
Localisation		No. de points		
Zone périphérique postéro-latérale		1		
Tiers antérieur de la zone de transition ou SFMA		1		
Etude du signal, sur zone périphérique ou de transition		No. de points		
		T2W	ADC	DCE
Cible non visible		0	0	0
Cible visible, faible contraste		1	1	1
Cible visible, contraste moyen		2	2	2
Cible visible, avec contraste marqué		3	3	3

AUTEUR: Nom: HENRY Prénom: Simon

Date de Soutenance: 26 Mars 2015

Titre de la Thèse: Analyse de la reproductibilité et de la performance du scoring de l'IRM multiparamétrique pour la détection du cancer de la prostate.

Thèse - Médecine - Lille 2015

Cadre de classement: Radiodiagnostic et imagerie médicale

Mots-clés: Cancer de la prostate - IRM multiparamétrique - reproductibilité interobservateur - biopsies prostatiques

Résumé:

Contexte: L'IRM de la prostate est un examen en perpétuelle évolution qui tend à être proposé pour améliorer le rendement d'une des biopsies ou la planification thérapeutique, car il permet de localiser le cancer avec précision. Ses performances sont le plus souvent testées en prenant pour référence des patients connus pour présenter un cancer de la prostate, mais rarement chez des hommes ne présentant qu'une simple suspicion clinico-biologique de cancer (toucher rectal ou PSA anormaux), plus représentative de la réalité quotidienne. Nous avons donc testé la performance et la reproductibilité de plusieurs scores de suspicion de cancer pour identifier les patients malades dans une telle population.

Méthode: Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 101 patients randomisés dans une population de 313 patients consécutifs ayant bénéficié d'une IRM prostatique suivie de biopsies de janvier à décembre 2008. 101 IRMs ont été relues en aveugle par 5 radiologues en déterminant pour chaque image significative des critères sémiologiques (taille de l'image, morphologie, signal T2, diffusion et perfusion), et score de suspicion de type « Likert ». Deux autres scores de suspicion ont été calculés à partir des critères sémiologiques: score « morphologie-localisation-signal » (MLS), et score PI-RADS 2.0. La reproductibilité inter-observateur a été évaluée. Les résultats de chaque score étaient comparés à ceux des biopsies ou ceux des pièces de prostatectomies quand ils étaient disponibles.

Résultats: Les coefficients kappa de reproductibilité inter-observateur pour la détection des lésions significatives variaient respectivement de 0,245 à 0,627 ; 0,490 à 0,649 et 0,174 à 0,548 pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0, avec des coefficients toujours >0,4 pour les lecteurs expérimentés et pour le score MLS. Les aires sous la courbe ROC (ASC) de la détection des cancers de la prostate variaient respectivement de 0,63 à 0,79 ; 0,60 à 0,78 et 0,49 à 0,79 pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0. Les ASC pour la détection des cancers significatifs variaient respectivement de 0,66 à 0,80 ; 0,65 à 0,83 et 0,52 à 0,78 pour les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0.

Conclusion: Les scores Likert, MLS et PI-RADS 2.0 permettent une détection des lésions suspectes chez les patients suspects de néoplasie prostatique avec une reproductibilité meilleure chez les lecteurs expérimentés et pour le score MLS.

Composition du Jury:

Président: Professeur Laurent LEMAITRE

Assesseurs: Pr. Arnauld VILLERS ; Pr. Xavier LEROY ; Dr. Philippe PUECH